

Über die Leberfunktionsprüfung
mit Bromsulphthalein
im Kindesalter

Dietger Haid

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Gerhard Weber

ÜBER DIE LEBERFUNKTIONSPRÜFUNG MIT BROMSULPHTALEIN
IM KINDESALTER



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dietger Haid
aus Mainburg

1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv. Doz. Dr. Dietrich Vogt
Correferent:	Prof. Dr. Gerhard Weber
Dekan:	Prof. Dr. Kurt Kollé

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Januar 1959

Vor allem möchte ich Herrn Professor Dr. med.
Gerhard Weber für den Arbeitsplatz im Labor
der Kinderpoliklinik danken.

Gans besonders danke ich Herrn Oberarzt Dr. med.
Dietrich Vogt für die Überlassung des Themas
und für seine Unterstützung bei dieser Arbeit.

E I N L E I T U N G

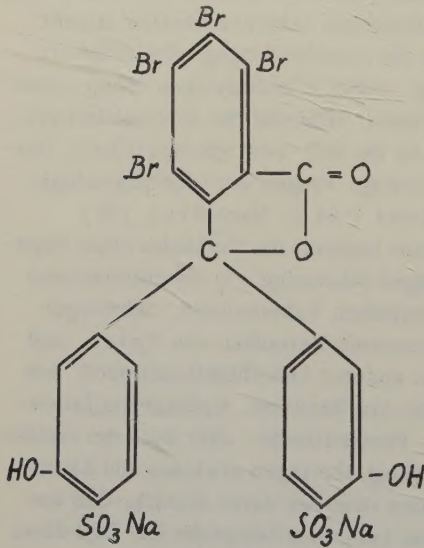
Aus der Vielzahl der Leberfunktionsproben geht schon hervor, daß keine von ihnen ganz den Anforderungen gerecht wird. Da aber gerade Leberparenchym-erkrankungen eine so große Rolle im heutigen Krankengut spielen, ist die Entwicklung von neuen Methoden von größter Bedeutung. Die verschiedenen Aufgaben der Leber als "Labor des Körpers" lassen es kaum zu, die komplizierten Mechanismen dieses Organs mit einem einzigen Test zu erfassen. Durch die Messung der exkretorischen Leberfunktion aber erhält man recht zuverlässigen Aufschluß über das Ausmaß der Leberzellschädigung. Auf diesem Prinzip beruht der Bromsulphthaleintest (BSP - Test), der auch bei uns in letzter Zeit immer stärker in den Vordergrund tritt. Der große Vorteil dieses Testes liegt nach Frey (9) in der einfachen technischen Durchführung und der großen Empfindlichkeit. Hinzu kommt, daß die Probe eine Abschätzung der Schwere eines Leberschadens ermöglicht und damit eine sehr objektive Beurteilung von Behandlungserfolgen bei akuten und vor allem chronischen Leberkrankheiten erlaubt. Es besteht nämlich eine Relation zwischen der Ausscheidungsgeschwindigkeit des BSP und dem Grad der Leberschädigung, wobei allerdings noch einige andere Faktoren in Betracht gezogen werden müssen. Während die Serolabilitätsproben nur den Eiweißstoffwechsel erfassen, ist der BSP-Test leberspezifisch. Deshalb ist es mit ihm auch möglich, noch strittige Fragen der Leberphysiologie und -pathologie zu klären (Vogt und Stehr (34)). Nach Frey (9) scheint der BSP-Test besonders geeignet zum Studium des Verlaufes einer Hepatitis und ihrer Folgezustände, zur frühzeitigen Erkennung von Lebermetastasen und Beurteilung von Leberschäden und chronischen Tuberkulosen, Schwangerschaftstoxikosen und Gallenleiden. Nach neuesten Versuchen von Spies und Trauer (33) hat sich der BSP-Test allen anderen Leberfunktionsproben, wie Weltmannschem Koagulationsband, Takata-Ara-Reaktion, Kadmiumsulfatprobe, Thymoltrübungstest, Zinksulfatprobe, Prontosilprobe, aber auch der Galaktose- und Bilirubinbelastung in jeder Beziehung überlegen erwiesen und kaum eine Fehldiagnose ergeben. Fast alle Autoren stimmen darin überein, daß der BSP-Test die vielseitigste und zuverlässigste Leberfunktionsprobe ist. Daß diese Probe, besonders in den europäischen Ländern, erst in letzter Zeit richtig an Bedeutung gewann, ist vor allen Dingen der laufend geänderten Methodik und den noch immer bestehenden Diskussionen über die Auswertung der Ergebnisse zuzuschreiben. Ein weiterer Grund ist die relativ große Blutmenge, die zur Durchführung des Testes notwendig ist und deren Gewinnung oft schon bei Erwachsenen, besonders aber bei Kindern und Säuglingen Schwierigkeiten bereitet. Aufgabe dieser Arbeit ist es, mit Hilfe der von Vogt und Stehr (34) entwickelten Mikromethode die Normalwerte für die verschiedenen Altersgruppen zu ermitteln.

BESPRECHUNG DES SCHRIFTTUMS

Allgemeines zur BSP-Probe

Seit seiner Entwicklung vor ungefähr 45 Jahren hat der BSP-Test schon mehrfach Wandlungen erfahren, sowohl in der Methodik, als auch in der Bewertung der Ergebnisse. Der subkutanen Verabreichung der Testsubstanz folgte die intravenöse, die Bestimmung des Farbstoffes aus der Galle mit Hilfe einer Duodenalsonde wurde durch das direkte Messen der Blutspiegelkonzentration ersetzt, die Helligkeitsabschätzung mit gefärbten Vergleichsröhrchen von der photoelektrischen Messung verdrängt.

Nach V. Zimmer (38) verwendeten Abel und Rowntree bei ihren ersten Versuchen als Testsubstanz Phenoltetrachlorphtalein, das 1925 von Rosenthal und White (30) durch Phenoltetrabromphtalein ersetzt wurde. Chemisch handelt es sich um das Dinatriumsalz der Phenoltetrabromphtaleindisulfosäure; es wird allgemein als Bromphtalein (BSP) bezeichnet. Das Molekulargewicht beträgt 838,0 und der pH-Wert liegt zwischen 4,5 und 5,5. Diese Substanz gab auch der Probe den Namen. Die Vorteile des heute verwendeten Farbstoffes bestehen in einer größeren Leberempfindlichkeit, der schnelleren Ausscheidung und vor allen Dingen der besseren Verträglichkeit. Während Phenoltetrachlorphtalein immer wieder Übelkeit, Erbrechen und Hauterscheinungen hervorrief, wurde dies bei Phenoltetrabromphtalein nur in sehr seltenen Fällen und in viel geringerem Grade von einigen Autoren beobachtet.



Nach Obrinsky und Mitarb. (27) ist der BSP-Test ein Maß für die Ausscheidungskapazität der Leber. Da die Leber aber imstande ist, verschiedene Stoffe auszuscheiden, ist es notwendig, um genaue Werte zu erhalten, eine Substanz zu verwenden, die in einer nicht allzu langen Zeitspanne vollständig und nur von der Leber ausgeschieden wird; d.h. eine Substanz, die leberspezifisch ist.

Das in die Blutbahn injizierte BSP wird von der Leber über die Galle in den Darm ausgeschieden. Die Schnelligkeit, mit der das geschieht, ist ein Maß für die Le-

berfunktion. Es besteht also eine direkte Abhängigkeit der Ausscheidungsgeschwindigkeiten von der Leberleistung bzw. der Funktionstüchtigkeit. Oder wie V. Zimmer (38) sagt: "Die exkretorische Leberfunktionsprobe zeigt den Grad der Parenchymschädigung". Für die Ausscheidungsgeschwindigkeit sind nach Dost und Goetze (6) besonders zwei Faktoren wichtig, nämlich die Wirksamkeit des Ausscheidungsmechanismus im allgemeinen und die Blutmenge, die pro Zeiteinheit durch die Leber fließt, d. h. die Leberdurchblutung. Diese beiden Momente bestimmen also die hepatische Clearance.

Das BSP wird, wie Bennhold und Ott (1) berichten, sobald es in den Kreislauf gelangt ist, an das Serumalbumin gebunden. Es kann somit kaum in das Gewebe diffundieren. Weiterhin wird durch die Bindung an das Plasmaprotein, nach Feststellungen von Mendeloff, Kramer, Ingelfinger und Bradley (23), Bauer und Pessotti, wie Lambertini und Rizzo (19) darlegen, verhindert, daß der Farbstoff mit dem Urin ausgeschieden wird. Es besteht für das BSP genau wie für das Bilirubin eine Nierenschwelle, die erst bei einer sehr hohen Konzentration überschritten wird. Dieser Fall trifft praktisch nur bei Verstopfung der galleabführenden Wege und dem damit verbundenen Konzentrationsanstieg im Plasma ein. Es stimmen fast alle Autoren darin überein, daß die Ausscheidung des Farbstoffes im Urin kaum oder so mangelhaft vorkommt, daß sie vernachlässigt werden kann. Vogt und Stehr (34) haben nachgewiesen, daß nur 0,5 % bis 0,8 % der injizierten BSP-Menge im Urin erscheinen und das erst nach 30 Minuten und später, also zu einem Zeitpunkt, an dem der Test schon abgeschlossen wird oder es bereits ist. Eine Ausnahme macht in diesem Punkt nach Lambertini und Rizzo (19) Latanzi, der schon wenige Minuten post injectionem BSP im Urin nachgewiesen und auch noch nach 24 Stunden beträchtliche Spuren des Farbstoffes gefunden hat. Er glaubt, durch Einführen eines BSP-Urintestes in Grenzfällen zu einer Vervollkommenung des Versuches gelangen zu können.

Dies wird durch die Arbeiten von Plötner, Kühn und Wirsching (29) bestätigt. Nach ihrer Ansicht wird bei einer gesunden Leber nur eine geringe Menge an BSP im Urin ausgeschieden. Anders ist es hingegen bei einer geschädigten Leber. Nach Plötner, Kühn und Wirsching (29) fanden Ingelfinger und Mitarb. bei schweren Leberschäden bis zu 10 % der injizierten BSP-Menge im Harn. Wichtig ist dabei allerdings, daß der Urin über eine genügend lange Zeitspanne sorgfältig gesammelt wird. Die Ausscheidung richtet sich auch nach der Schwere des Leberschadens. So wurde von Plötner, Kühn und Wirsching (29) bei einem Fall mit akuter Virushepatitis eine BSP-Ausscheidung bis 52 Stunden beobachtet, während sie sich sonst bei einer normal arbeitenden Leber durchschnittlich über 5, nie aber länger als über 7 Stunden erstreckt. Als Normalwerte für die BSP-Ausscheidung im Harn werden von diesen

Autoren bis 1,5 % der injizierten Farbstoffmenge angegeben. Als zweifelhaft bezeichnen sie Werte zwischen 1,5 % und 2 %, als sicher pathologisch solche über 2 %. Sie glauben auch eine Relation zwischen diesen Werten und den 45-Minuten-Retentionsindices im Blutplasma ziehen zu können; und zwar entsprechen Mengen bis 1,5 % im Harn Retentionsindices bis 5 % im Plasma, zwischen 1,5 und 2 % denen zwischen 5 und 10 %. In höheren Bereichen treten aber so beträchtliche Schwankungen auf, daß hier keine Relation zwischen der BSP-Menge im Harn und der im Blutplasma nach 45 Minuten gezogen werden kann. Zu beachten ist noch, daß der Test bei Niereninsuffizienz zu keinen verwertbaren Ergebnissen führt.

Die Anwendung dieser Probe kommt nach Ansicht der Autoren vor allem bei schlechten Venen des Patienten und bei einmaligen Untersuchungen, wie Begutachtungen in Frage. Ob die "renale Methode" auch zur Beurteilung von Behandlungserfolgen bei chronischen Leberkrankheiten geeignet ist, muß erst noch geklärt werden.

Durch die Bindung an das Serumalbumin erfolgt also ein gezielter Transport des Farbstoffes zur Leber (Bennhold und Ott (1)). Deshalb ist es auch notwendig, bei Anwendung der Leberfunktionsprobe eine eventuelle Eiweißverschiebung in Betracht zu ziehen. Es ist klar, daß bei einer Dysproteinämie oder bei einer Hyperalbuminämie sich veränderte Werte ergeben können. Ob auch die pathologischen Retentionswerte, wie sie Braun, Mex und Pezold (2) bei Nephrosekranken festgestellt haben, auf eine Dysproteinämie zurückzuführen sind, ist noch unklar. Vielleicht kommt auch das Auftreten von BSP im Urin auf Grund einer Hypalbuminämie zustande, da ja durch eine zu niedrige Eiweißkonzentration im Blut nicht alles BSP an die Albumine gebunden werden kann und so leichter durch die Niere ausgeschieden wird. (Pantleén und Ruppel (28)).

Daraus ergibt sich weiter, daß die Ausscheidungsgeschwindigkeit ganz besonders auch von der BSP-Plasmakonzentration abhängt. Je höher die Konzentration des an Albumin gebundenen BSP ist, desto mehr Farbstoff wird der Leber zugeführt und um so größer ist die BSP-Elimination aus dem Plasma; vorausgesetzt natürlich, daß die Leber richtig arbeitet, d. h., daß sie nicht geschädigt ist. Unterstrichen wird die Tatsache noch durch die Arbeiten einiger Autoren, wie Obrinsky, Denly und Brauer (27), Spies und Trauer (33). Sie finden bei ihren Versuchen einen steilen Anfangsabfall. Zu diesem Zeitpunkt muß nämlich die Konzentration am größten sein, da, wie Frey (9), Lavers und Mitarb. (20) nachgewiesen haben, sich das BSP in 3 bis 4 Minuten post injectionem (p. inj.) gleichmäßig im Plasma verteilt.

Eine viel erörterte Frage ist, welcher Teil des Lebergewebes nun für die Farbstoffausscheidung verantwortlich ist. Nach Ansicht der meisten Autoren, u. a.

Obrinsky und Mitarb. (27), Cantorow, Wirts, Snape und Miller (4), Lambertini und Rizzo (19), Zimmer (38), wird das BSP hauptsächlich durch das hepatische RES, also durch die Kupferschen Sternzellen aufgenommen. Hier wird nach Herlitz (14) die Albumin-BSP-Bindung durch die Gallensalze aufgespalten und der Farbstoff mit der Galle in den Dünndarm ausgeschieden. Bestärkt wurde diese Auffassung nach Zimmer (38) durch die Versuche von Schellong. Er blockierte die RES-Zellen durch Tuscheinjektionen, worauf die BSP-Elimination wesentlich verzögert wurde. Nach Zimmer (38) behauptet Schellong auf Grund dieser Versuche sogar, daß die BSP-Probe eine Prüfung des RES sei. Die Ausscheidungsverzögerung, die man bei Hunden nach der Entfernung der Milz beobachtete, bekräftigt die Auffassung, daß die Farbstoffelimination durch die RES-Zellen zustande kommt. Im Widerspruch dazu stehen aber nun wieder nach Lambertini und Rizzo (19) die Versuche von Rosenthal und Lillie. Der hemmende Effekt für die BSP-Clearance ist ihrer Ansicht nach bei vollständiger Blockade so unwesentlich, daß er nicht in Betracht gezogen werden darf. Nach Zimmer (38) sehen Bauer und Passoti den Grundmechanismus in einem Austausch des proteingebundenen BSP zwischen Plasma und Leberzelle. Mendeloff, Kramer, Ingelfinger und Bradley (23) glauben nur an einen einzigen oder zumindest vorherrschenden Mechanismus bei der Ausscheidung.

Der biphasische Verlauf der Ausscheidungskurve, wie er u. a. von Mendeloff und Mitarb. (23), ebenso von Lavers und Mitarb. (20) beschrieben wurde, spricht für die Aufteilung des Ausscheidungsmechanismus in zwei verschiedene Systeme. In der ersten Periode erfolgt eine Aufspeicherung des BSP in den RES-Zellen, während dann im zweiten Abschnitt die Ausscheidung, wie schon erwähnt, durch die polygonalen Leberzellen erfolgt. Latanzi macht, nach Lambertini und Rizzo (19), für die zweite langsamere Periode der Elimination allerdings eine Farbstoffsättigung der Leberzellen verantwortlich, die bei Leberkranken eher eintritt als bei Gesunden. Dost und Goetze (6) hingegen geben als Grund für die Verlangsamung der Ausscheidung die Rückresorption des BSP aus dem Darm an. Braun, Mex und Pezold (2) jedoch, messen einem enterohepatischen Kreislauf so geringe Bedeutung bei, daß er vernachlässigt werden könne.

Alle Autoren stimmen darin überein, daß in der klinischen Anwendung die Leber der Hauptplatz für die BSP-Ausscheidung ist. Alle anderen Faktoren, wie die Niere oder das extrahepatische RES, spielen, wenn sie überhaupt in Frage kommen, eine so geringfügige Rolle, daß sie nicht in Betracht gezogen werden brauchen. Wendler (36) sagt dazu: "Die Geschwindigkeit der Ausscheidung hängt nur von der Leberfunktion ab; alle extrahepatischen Faktoren sind kaum nennenswert"!

Da die Ausscheidung, wie schon erwähnt, außer von der Leberzellfunktion hauptsächlich von der Plasmakonzentration abhängt, ist es selbstverständlich, daß sie auch ganz wesentlich von der Blutzirkulation mitbestimmt wird. Kauthio (16), Neumayr, Parzer und Vetter (25), Obrinsky, Denly und Brauer (27) betrachten zirkulatorische Störungen, wie sie bei Herzdekompensationen, Leberzirrhosen, Splenektomien usw. auftreten, als wesentliche Punkte und raten zur Vorsicht bei der Beurteilung des BSP-Testes in diesen Fällen. Der Vollständigkeit halber sei hier noch die Feststellung von Zimmer (38) angeführt, nach der der BSP-Test bei Verschlukterus versagt. Die schnellere Farbstoffausscheidung bei Säuglingen führen Vogt und Stehr (34) auf das relativ größere Leberminutenvolumen in diesem Alter zurück. Die zirkulatorische Abhängigkeit fand noch eine Bestätigung durch die Versuche von Neumayr, Parzer und Vetter (25); sie konnten mit Hilfe der Radiumgoldmethode die Berechnung des sogenannten Extraktionsfaktors, der ein direktes Maß des Eliminationsvermögens der Leberparenchymzelle für BSP und damit für den Funktionszustand der Leber darstellt, durchführen. Alle diese Faktoren sind also für die BSP-Ausscheidung mitverantwortlich und müssen bei der Beurteilung der Testergebnisse berücksichtigt werden.

Die verschiedenen Methoden und Auswertungsverfahren

Nach Darstellung von Zimmer (38) hatten die ersten von Abel und Rowntree vor 45 Jahren durchgeführten Versuche, ganz abgesehen von der Verschiedenheit der Testsubstanz, mit den heute gebrauchten Proben wenig gemeinsam. Sie entsprachen in keiner Weise den Vorstellungen von wissenschaftlicher Genauigkeit und wurden deshalb auch nicht zur Diagnostik von Leberschäden angewendet. Die subkutane Verabreichung der Testsubstanz bot keinerlei Anhalt, in welchem Grade und wie schnell der Farbstoff resorbiert wird. Erst einige Zeit später wurde die Testsubstanz intravenös injiziert, wodurch wenigstens eine vollständige Aufnahme im Blut erreicht wurde. Die große Frage war jetzt, wo und wie der Farbstoff ausgeschieden wird. Wie Zimmer (38) berichtet, versuchte Mc. Neil zuerst den Nachweis mit Hilfe einer Duodenalsonde aus der Galle, mit der ja die Substanz in den Dünndarm ausgeschieden wird. Durch Rosenthal und White (30) erfuhr die Methode durch Einführung der Blutspiegelkonzentrationsbestimmung eine umwälzende Neuerung, die auch die Anwendung als Leberdiagnostikum rechtfertigte.

Eine weitere Vervollkommnung erfuhr der Test durch Gaebler (10). Er führte die photoelektrische Messung mit Hilfe eines Spektralphotometers ein. Die verschiedenen Modelle, die heute verwendet werden, unterscheiden sich im Prinzip nur unwesentlich. Ebenso ergeben die verschiedenen Filter mit einem Durchlässigkeitsmaximum in der Nähe von 580 nm nur ganz geringe Abweichun-

gen untereinander. Durch diese neue Methode erreichte man eine sehr große Genauigkeit der Werte. Außerdem bot sie den Vorteil, daß auch kleinste Mengen des Farbstoffes im Blut nachgewiesen werden konnten. Mehrere Autoren glauben auch, ohne weiteres ikterisches und hämolytisches Serum verwenden zu können. Die von Wachsmuth (35) vorgeschlagene Komperatormethode, bei der die jeweiligen Proben mit gefärbten Röhrchen verglichen wurden, ergibt wegen der visuellen Verschiedenheit des einzelnen Menschen große individuelle Schwankungen. Spies und Trauer (33) bezeichnen sie als "nützliche Pfadfinderprobe für den praktischen Arzt" bei der ambulanten Anwendung des Testes, lehnen sie aber für die exakte und wissenschaftliche Arbeit ab.

Zu allen Zeiten seit Bestehen der BSP-Probe bestanden verschiedene Meinungen über die Menge der Testdosis. Eine gewisse Gleichheit zeigt sich hier insofern, als alle Autoren die Dosis nach dem Körpergewicht des Patienten richten. Von Rosenthal und White (30) wurden als Testdosis zwei mg/kg Körpergewicht vorgeschlagen und lange Zeit angewendet. 1929 erhöhte aber O'Leary (berichtet nach Zimmer (38)) die Menge auf 5 mg/kg KG. Er wollte damit eine höhere Blutkonzentration erreichen, um die BSP-Ausscheidung über eine längere Zeitspanne verfolgen zu können. Nach Dietl (5) wurde durch die Versuche von Lober und Mitarb. auch bestätigt, daß diese Menge bei größerer Genauigkeit der Methode ohne Gefahr für eine zu frühe Rückresorption angewendet werden kann. Kessel, Körthe und Pezold (17) schlugen dagegen 10 mg/kg KG mit der Begründung vor, daß bei geringerer Dosis die Schwundrate zu groß sei. Auch Sato, Yugi und Kakizaki (31) glaubten mit dieser Menge eine Verfeinerung des Testes zu erreichen. Trotz dieser Einwände und Begründungen hat sich heute doch die Mehrzahl der Autoren, u.a. Mc. Donald (21), Frey (9), Obrinsky und Mitarb. (27), Hofmann und Oettel (15), Vogt und Stehr (34) für die 5 mg/kg KG Testdosis entschieden. Mit ihr kann die Probe über eine genügend lange Zeitspanne verfolgt werden, ohne daß die Gefahr der zu frühen Rückresorption besteht. Die einzige Ausnahme in diesem Punkte macht Zimmer (38), der eine konstante Farbstoffmenge und zwar ein Gemisch von 100 mg Trypanrot und 300 mg BSP verabreicht. Der Grund hierfür liegt in der Anwendung einer Zweifarbstoffmethode. Durch die gleichzeitige Injektion des zweiten Farbstoffes (Trypanrot) kann man aus der längere Zeit unverändert bleibenden Trypanrotkonzentration die genaue Anfangskonzentration des BSP und die aktive Plasmamenge errechnen. Damit kann nun zu jedem Zeitpunkt die BSP-Elimination bestimmt werden. Es ergibt sich nämlich: errechnete BSP-Anfangskonzentration minus BSP-Blutspiegel zum Zeitpunkt t ist gleich BSP-Elimination.

So unterschiedliche Anschauungen, wie über die Menge der Testdosis, treten auch für den Zeitpunkt der Blutentnahmen auf. Die meisten Autoren entnehmen

die erste Probe bei der größten BSP-Konzentration im Blutplasma. Es gibt aber auch Autoren, die erst nach einer gewissen Zeit den Test beginnen, ihn dann aber auch wieder früher beenden. Diese Maßnahme ist insofern begründet, als gerade zu Beginn und am Ende des Testes ein unregelmäßiger Kurvenverlauf beobachtet wurde. So wurde z.B. von Hofmann und Oettel (15) der steilste Konzentrationsabfall innerhalb der ersten zwei bis drei Minuten beschrieben. Sie führen dieses Phänomen hauptsächlich auf extrahepatische Faktoren und den Durchmischungseffekt des Farbstoffes im Blut zurück. Die vielfach beobachtete Abflachung der Kurve gegen Ende des Testes spricht nach Braun, Mex und Pezold (2) für das Vorhandensein eines extrahepatischen Kreislaufes für das BSP. Dost und Goetze (6) hingegen deuten sie als Rückresorption des in den Darm ausgeschiedenen BSP. Um solche Unregelmäßigkeiten im Kurvenverlauf zu unterbinden, schlagen sie vor, die erste Probe 5 Min. post inj. zu entnehmen, und den Test spätestens 25 Min. p. inj. zu beenden. Aus dem Winkel des Kurvenabfalles könne ohne weiteres auf die Leberfunktion geschlossen werden. Diese Autoren (Dost und Goetze (6), Braun, Mex und Pezold (2)) werden noch insofern in ihrer Ansicht bestärkt, als die Maximalkonzentration sehr unterschiedlich angegeben wird. Frey (9), Mc. Donald (21), Kauthio (16), Obrinsky und Mitarb. (27) und Dietl (5) wählen zur ersten Blutentnahme den 3 Min.-Wert, Vogt und Stehr (34), Hofmann und Oettel (15) u.a. hingegen den 1 Min.-Wert. Spies und Trauer (33) kamen durch Versuche an über 100 Personen bei Blutentnahmen bei 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 usw. bis 60 Min. zu folgendem Ergebnis: Maximalkonzentration am Ende der 1. Min. bei 73,8 %, am Ende der 2. Min. bei 23,0 %, am Ende der 3. Min. bei 3,2 % der Untersuchten. Auch der Zeitpunkt der zweiten Blutentnahme wird zwar meist bei 45 Min. angegeben, (Mc. Donald (21), Frey (9), Kauthio (16), Obrinsky und Mitarb. (27), Spies und Trauer (33) u.a.), doch bestehen auch hier wieder Ausnahmen. Moses, Critchfield und Thomas (24) bestimmen z.B. neben dem 3- und 45 Min.-Wert noch einen bei 15 Min. Braun, Mex und Pezold (2) erkennen zwar eine Relation zwischen 15- und 45 Min.-Wert an, glauben aber, daß sie gerade bei pathologischen Fällen zu falschen Schlüssen führt. Da der Retentionswert bei 45 Min. zwischen 5 % und 0 % schwankt, schlagen sie ihrerseits die Blutentnahme bei 60 Min. vor. Zu diesem Zeitpunkt muß der Retentionswert 0 % sein. Dost und Goetze (6) (aus oben angeführten Gründen) Dietl (5), Hofmann und Oettel (15), Martius, Zimmer und Fackler (22), Vogt und Stehr (34) beenden den Test bei 30 Min. Sie stellten übereinstimmend fest, daß bei Anwendung einer Mikromethode nach 30 Min. p.inj. bei normalen Fällen kein Farbstoff mehr im Blut nachgewiesen werden kann. Stellt man nun den Anfangswert in Relation zum Endwert, ergibt sich die Beziehung:

$$R_t \% = \frac{K_t \cdot 100}{K_A}$$

R_t = Retention zum Zeitpunkt t.
 K_t = Extinktionskoeffizient des t - min - Wertes.
 K_A = Extinktionskoeffizient des Anfangswertes.

Bei den meisten Autoren wird $t = 45$ Min. gesetzt. Es wird also eine Relation zwischen dem Anfangswert, der ja das Maximum sein soll, und dem 45 Min. - Wert hergestellt. Um aber hier zu einem klaren Ergebnis zu kommen, muß der Anfangswert, also die maximale Konzentration, genau bestimmt werden.

Von einigen Autoren wird das Plasmavolumen einfach mit 50 ccm pro kg Körpergewicht und dementsprechend die Anfangskonzentration mit 10 mg/100 ccm Plasma angenommen und diese gleich 100 % gesetzt. Frey (9) setzt die durchschnittliche Plasmamenge mit 44 ccm/kg KG fest und errechnet die theoretische Plasmakonzentration hieraus mit 11 mg %. Gegen die Annahme einer von vornherein festgelegten Plasmakonzentration wenden sich aber, um nur einige anzuführen, Obrinsky, Denly und Brauer (27), Zimmer (38), Spies und Trauer (33), Dost und Goetze (6). Nach ihrer Meinung wird in diesen Fällen der Test mit einer Unbekannten begonnen, wodurch natürlich auch ein späterer, darauf bezogener Wert fehlerhaft sein muß. Die Voraussetzung, daß das Plasmavolumen 50 ccm/kg KG oder einen ähnlich starren Wert beträgt, trifft schon in normalen Fällen, - man denke nur an adipöse und leptosome Menschen, an Kinder und Erwachsene, - sicher aber bei pathologischen Prozessen nicht zu. Wolheim hat nach Zimmer (38) durch Versuche mit Trypanrot und Evansblue eine erhebliche Verminderung der aktiven Blutmenge und hier besonders der Plasmamenge bei Leberparenchymerkrankungen nachgewiesen. Darüber hinaus wird gerade bei bestimmten pathologischen Prozessen, wie Hepatopathien, Anämien, Nephropathien usw., die Verteilung der Flüssigkeit im Organismus verändert. Hieraus ergibt sich klar, daß die Annahme einer konstanten Farbanfangskonzentration, die ja in erster Linie von der zirkulierenden Blutmenge und nicht vom Körpergewicht abhängt, falsch ist. Die Ungenauigkeit der alleinigen Bestimmung des 45 Min. - Wertes und ihrer relativen Beziehung zum Anfangswert, haben Obrinsky und Mitarb. (27) schon damit aufgezeigt, daß bei dieser Auswertungsmethode die Ausscheidungskurve eines drei Wochen alten Säuglings der des gesunden Erwachsenen entspricht, was aber nicht zutrifft.

Aus diesen Gründen werden statt der direkten heute vielfach indirekte Auswertungsmethoden angewendet, also Methoden, die unabhängig sind von Körpergröße, Gewicht, Plasmavolumen usw. Zimmer (38) bezeichnet als direkte Auswertungsmethoden solche, bei denen die direkte Messung des Retentionsindex zu einer bestimmten Zeit durchgeführt und als indirekte solche, bei denen die Berechnung einer konstant bleibenden indirekten Eliminationsgröße vor-

genommen wird. An Stelle der Verwertung der BSP-Retention ist die Clearance Methode getreten. Sie wird zwar von den einzelnen Autoren jeweils leicht abgewandelt und anders bezeichnet, beruht aber doch immer auf demselben Prinzip, nämlich der Berechnung der Geschwindigkeit des BSP-Konzentrationsabfalls im Plasma. Die Exkretion ist ein Regulationsvorgang. Es soll der durch die Anwesenheit des injizierten Farbstoffes gestörte Gleichgewichtszustand des Organismus wieder hergestellt werden. Bei Aufzeichnung in ein lineares Koordinatensystem ergibt sich für die BSP-Ausscheidung eine parabolische Kurve; bei Auftragung in ein halblogarithmisches System eine Gerade. Aus den schon früher erwähnten Gründen, wie Durchmischungseffekt und eventuelle Rückresorption am Ende, ergeben sich oft Abweichungen. Obrinsky und Mitarb. (27) sprechen deshalb auch von "gewinkelten Geraden".

Mendeloff und Mitarb. (23) messen die in Prozent angegebene Verringerung der BSP-Konzentration pro Minute und nennen sie "Presentage Disappearance Rate = PDR". Ähnlich ist die von Goodman (12) verwendete Clearance-Methode. Er bestimmt das Plasmavolumen, das in der Zeiteinheit von dem betreffenden Stoff befreit wird. Zimmer (38) berichtet von einer durch Neumayr und Mitarb. entwickelten Clearance Methode. Sie wird in Vergleich gesetzt zu dem Bromsulphthalein-Retentionsindex, der nach 30 Min. bestimmt wird. Die Verfasser kommen zu dem Ergebnis, daß die Berechnung der BSP-Clearance eine empfindlichere Methode zur Erfassung einer Leberparenchymschädigung sei, als die Bestimmung des BSP-Retentionsindex. Sie erzielten bei ihren Versuchen die gleichen Resultate wie Goodman (12). Dost und Goetze (6) rechnen mit einer Eliminationskonstanten EK, die direkt Auskunft über die Leberleistung gibt. EK ist die Exponentialfunktion der Ausscheidungsgeschwindigkeit.

$$EK = \frac{\log y_1 - \log y_2}{t_2 - t_1}$$

Den BSP-Blutspiegel y für jede beliebige Zeit bekommt man nach der Formel $y = a \cdot 10^{-EK \cdot t}$, wobei a die Anfangskonzentration ist. Da dieser Begriff aber nicht so leicht verständlich ist und

die Auswertung der Ergebnisse nur erschweren würde, schlagen Dost und Goetze (6) selbst die Anwendung der Halbwertszeit vor. Bei dieser Methode wird die Zeit gemessen, in der der BSP-Blutspiegel auf die Hälfte der Maximalkonzentration gesunken ist. Dietl (5) nennt dieses Verfahren wegen seiner Einfachheit "die Methode der Wahl". Martius, Zimmer und Fackler (22) bestätigen in ihrer Arbeit diese Ansicht voll und ganz. Der Vorteil dieser indirekten Methoden ist nach Goodman (12) vor allem die Möglichkeit, die verschiedenen Ergebnisse, wie sie z.B. bei Gesunden und Kranken, bei Kindern und Erwachsenen gefunden werden, zu vergleichen. Dazu kommt, daß die Werte nur noch während der günstigen Zeiten, ungefähr zwischen der 3. und 25. Min. entnommen werden brauchen. Somit werden die klaren Ergebnisse nicht mehr durch die Unregelmäßigkeiten am Anfang und Ende des Testes beeinträchtigt.

Die eindeutigsten Ergebnisse allerdings, - darin sind sich fast alle Autoren einig, - bekommt man durch Blutentnahmen in kurz aufeinanderfolgenden Abständen. Bei Darstellung im semilogarithmischen System ergibt sich durch die vielen Werte eine Kurve, die der wirklichen Ausscheidung entspricht. Aus ihr ist die Farbstoffkonzentration praktisch zu jedem Zeitpunkt ersichtlich. Man kann sowohl alle mit den bisher angeführten Methoden erhaltenen Ergebnisse aus der Ausscheidungskurve entnehmen, als auch die einzelnen Kurven gut miteinander vergleichen. Die Schwierigkeit liegt darin, die nötigen Blutmenzen zu bekommen.

Besonders in der Pädiatrie hat sich dies als großer Nachteil erwiesen. Daher wurden in neuer Zeit einige Mikromethoden erprobt, bei denen man mit einer weit aus geringeren Blutmenge, als bei der üblichen Makromethode (5 ccm) auskommt. Auch wird das Blut nicht mehr aus der Vene, sondern aus der Fingerbeere oder bei Säuglingen aus der Ferse gewonnen. Während Spies und Trauer (33) die von Hofmann und Oettel (15) beschriebene Mikromethode wegen zu großer Ungenauigkeit bei pathologischen Fällen ablehnen, wird sie von Dietl (5) vorbehaltlos empfohlen. Auch Martius, Zimmer und Fackler (22) haben mit ihr bei einer geringen Abänderung (0,3 ml Blut statt 0,2 ml) durchaus verwertbare und von anderen Autoren nicht abweichende Ergebnisse erzielt.

Vogt und Stehr (34) haben mit der von ihnen entwickelten Mikromethode einen maximalen Fehler von $\pm 1,5 \%$ gegenüber der Makromethode gefunden. Diese geringe Abweichung berechtigt ohne Zweifel zur Anwendung dieser Methode bei weiteren Untersuchungen, die hier im folgenden Teil beschrieben werden.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Pharmakologie des BSP

Als Substanz wurde das von der Firma Arzneimittel Cassella hergestellte Heptest Cassella verwendet. Es wird sofort nach der intravenösen Injektion durch die Leber eliminiert. Damit ist der Test eine empfindliche Ausscheidungsprobe, die den Vorzug der schnellen und einfachen Durchführung hat, aber dennoch in großer Genauigkeit Aufschluß über den Grad einer vorliegenden Parenchymschädigung gibt. In keinen der von uns durchgeführten Untersuchungen konnten wir irgendwelche Unverträglichkeitserscheinungen feststellen.

Methodik nach Vogt und Stehr

Den zu untersuchenden Patienten, sowohl Kindern als auch Erwachsenen, werden, wie bei der Originalmethode, 5 mg BSP pro kg Körpergewicht in 5 %iger Lösung injiziert. Die Dauer der Injektion soll ungefähr 15 Sekunden betragen. Die Blutentnahme erfolgt ohne jedes Pressen aus einer Schnepferwunde mittels einer U-förmig gebogenen Kapillare von 70 mm Schenkellänge und etwa 1,5 mm lichter Weite, wie sie an der Klinik seit langem auch für andere Mikromethoden (Mikro - Meinicke - Reaktion, Papierelektrophorese u. a.) verwendet werden. Die eine Öffnung des Röhrchens wird an den aus der Stichwunde quellenden Blutropfen gehalten, dann füllt sich das Röhrchen durch die Kapillarität. Das so gefüllte Röhrchen wird nach erfolgter Gerinnung 10 Min. bei 3000 U/Min. zentrifugiert und direkt oberhalb der Trennungsfläche zwischen Koagulum und Serum mit einer Ampullenfelle durchtrennt. An die Schnittfläche hält man die Spitze einer Pipette zur Hämoglobinbestimmung nach Sahli (0,02 ml Inhalt) und läßt durch Senken des Pipettenendes das Serum bis zur Marke überfließen. Die Pipette wird in ein kleines, genau 0,3 n/10 NaOH-Lösung enthaltendes Reagenzröhrchen ausgeblasen und durch zweimaliges Wiederaufziehen quantitativ entleert. Dadurch wird das Serum mit der NaOH-Lösung durchmischt. Man erhält so 0,32 ml einer 16-fachen Serumverdünnung, die eine ihrem BSP-Gehalt entsprechende Rotviolettfrärbung aufweist. Die BSP-Konzentration wird kolorimetrisch bestimmt. Um die Serumeigenfarbe und eventuelle Trübung infolge der Alkalisierung des Serums auszuschalten, erfolgt die Messung gegen einen Leerwert, der aus einer unmittelbar vor der Injektion entnommenen und in der beschriebenen Weise weiterbehandelten Blutprobe hergestellt wird.

Um eine so geringe Flüssigkeitsmenge mit hinreichender Genauigkeit in dem uns zur Verfügung stehenden photoelektrischen Kolorimeter "Medeor" (Elektromedizinische Werkstätten Hamburg) kolorimetrieren zu können, war die Ver-

wendung einer besonderen Mikroküvette erforderlich. Das Oberteil der Küvette ist aus Messing 58 hergestellt, das von den in Frage kommenden Alkalikonzentrationen nicht angegriffen wird. Die Küvette besteht aus einem Sockel und einem damit verschraubten Oberteil. Der Sockel paßt genau in den auf der Arbeitsbühne des "Medeor" befestigten Küvettenhalter, der unter dem schwenkbaren und abnehmbaren Küvettenträger für die Normalküvetten liegt. Das Oberteil hat in der Höhe des Lichtstrahles eine Bohrung von 5 mm Durchmesser und ist genau 10 mm dick. Die Bohrung dient zur Aufnahme der Flüssigkeit und faßt 0,196 ml. Um ein Herausfließen der Untersuchungsflüssigkeit zu verhindern und um die Schichtdicke von 10 mm genau einzuhalten, wird die Bohrung auf beiden Seiten durch ein geschliffenes Zählkammerdeckglas verschlossen. Um genaue und reproduzierbare Meßergebnisse zu erhalten, ist es notwendig, daß die Küvette immer in der gleichen Weise im Strahlengang sitzt. Deshalb ist die Länge des Sockels so bemessen, daß die der Photozelle zugekehrte Fläche genau 6 mm von der Fenstervorderkante entfernt ist, wenn das der Lichtquelle zugekehrte Sockelende genau mit der Hinterkante des Küvettenhalters in einer Ebene liegt. Ferner muß die Achse der Bohrung genau mit der Achse des Lichtstrahles zusammenfallen. Dabei spielt eine minimale Abweichung nach oben und unten keine wesentliche Rolle, sofern die Achsen parallel laufen, da der Querschnitt des Lichtstrahles eine Höhe von 8 mm hat. Die genaue Justierung der Bohrung in der Horizontalebene erfolgt durch die Stellschraube, die Sockel und Oberteil verbindet.

Zur Füllung der Küvette verwendet man zweckmäßig eine gewöhnliche Pipette mit feiner Spitze. Vor dem Einfüllen wird eine Fläche des Oberteils etwas angefeuchtet und das Deckglas unter leichtem Druck aufgeschoben, wie bei einer Blutkörperchenzählkammer. Es haftet ohne weiteres so fest, daß man nun die andere Öffnung nach oben drehen und die Flüssigkeit aus der Pipette in die Bohrung überfließen lassen kann. Die Bildung von störenden Luftblasen wird vermieden durch sorgfältiges Entfetten aller Teile der Küvette und ziemlich tiefes Einführen der Pipettenspitze in die Bohrung. Die eingefüllte Flüssigkeit muß die Oberfläche der Küvette mit einem konvexen Spiegel überragen, damit das zweite Deckglas wieder unter leichtem Druck ohne Luftblasenbildung von der Seite her aufgeschoben werden kann. Die Reinigung der Küvette zwischen den einzelnen Messungen erfolgt am besten mit Alkohol und Äther unter Zuhilfenahme einer kleinen Reagenzglasbürste. Zur Messung wird ein Filter mit einer Durchlässigkeit von 578 nm Wellenlänge verwendet.

Durch kurz aufeinander folgende Blutbestimmungen fanden wir, daß der Höchstwert 2 Min. p. inj. erreicht wird, wobei kleine individuelle Schwankungen auftreten können. Die erste Blutprobe wurde, soweit dies technisch möglich war, 1 Min. 30 Sek. p. inj. entnommen. Da eine Blutentnahme eine Zeitdauer

von 30 bis 60 Sek. beansprucht, fällt die Maximalkonzentration in diese Zeit. Diese Probe wurde deshalb als 100 % gewertet. Die weiteren Blutentnahmen erfolgten bei 5, 10, 15, 20 und 30 Min. Bis auf ganz wenige Ausnahmen, meist pathologische Fälle, war nach 30 Min. die BSP-Ausscheidung beendet. Der zu den angegebenen Zeitpunkten im Blut noch vorhandene Prozentsatz der anfänglichen Farbstoffkonzentration, der sogenannte BSP-Retentionsindex R_t , kann direkt aus den gefundenen Extinktionswerten errechnet werden, da die Eichkurve genau geradlinig verläuft.

Die Formel lautet:

$$R_t = \frac{100 \cdot K_t}{K_1} \%$$

K_t = Extinktionskoeffizient des t - min. - Wertes.

K_1 = Extinktionskoeffizient des Anfangswertes.

EIGENE ERGEBNISSE

Mittels dieser Methodik wurden 105 BSP-Ausscheidungskurven ermittelt. Die Untersuchungen wurden an Kindern im Alter von 15 Stunden bis zu 15 Jahren durchgeführt. Diese wurden in sechs Altersgruppen (Gruppe I: 1 - 3 Tage; Gr. II: 1 - 12 Wochen; Gr. III: 3 - 6 Monate; Gr. IV: 6 - 12 Monate; Gr. V: 1 - 6 Jahre; Gr. VI: 6 - 15 Jahre;) unterteilt, um so die Normalwerte für die verschiedenen Altersstufen zu ermitteln. Um kein falsches Bild der normalen Werte zu erhalten, wurde noch eine Gruppe mit solchen Fällen gebildet, die auf Grund der gestellten Diagnose pathologische Werte erwarten ließen.

Abb. 1 zeigt die Ausscheidungskurven der Gruppe der Neugeborenen zwischen 15 und 50 Stunden. Die Halbwertszeit, die ja leicht aus den Kurven entnommen werden konnte, ergab als Durchschnitt der 10 hier untersuchten Fälle 7 Min. 1 Sek. mit einer mittleren quadratischen Abweichung (Sigawerte) von ± 71 Sek. Die Extremwerte findet man bei Kurve 3 bzw. 4 mit 9 Min. 16 Sek. bzw. 4 Min. 48 Sek. Der 30 Min. -Wert war bei 6 Fällen 0 %, während er bei den anderen 4 Retentionswerten zwischen 4,9 % und 7,8 % aufwies. Als einzige Ausnahme aller 105 angefertigten Kurven muß Fall 9 erwähnt werden. Hier steigt nämlich die Kurve bei 2 Min. 30 Sek. noch an, und erreicht erst bei 5 Min. den Maximalwert. Auch der Abfall bei 10 Min. ist verzögert; dann allerdings sinkt die Kurve ziemlich schnell ab.

In Abb. 2 ist die Durchschnittskurve der Neugeborenengruppe dargestellt. (Die gestrichelten Geraden zeigen die Sigawerte der Durchschnittskurven zwischen

Abb. 1. Einzelkurven Gruppe I (15 - 50 Stunden).

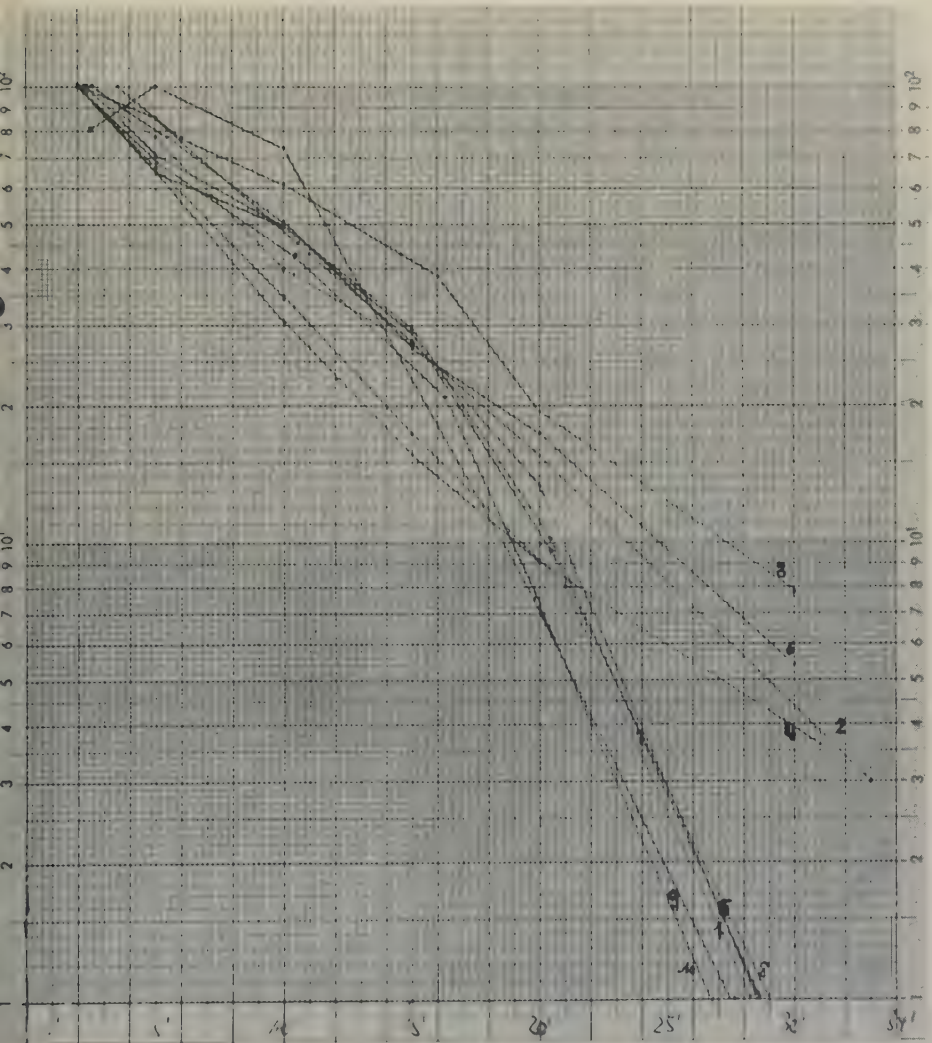


Abb.2 Durchschnittskurve Gruppe I (15-50 Stunden)

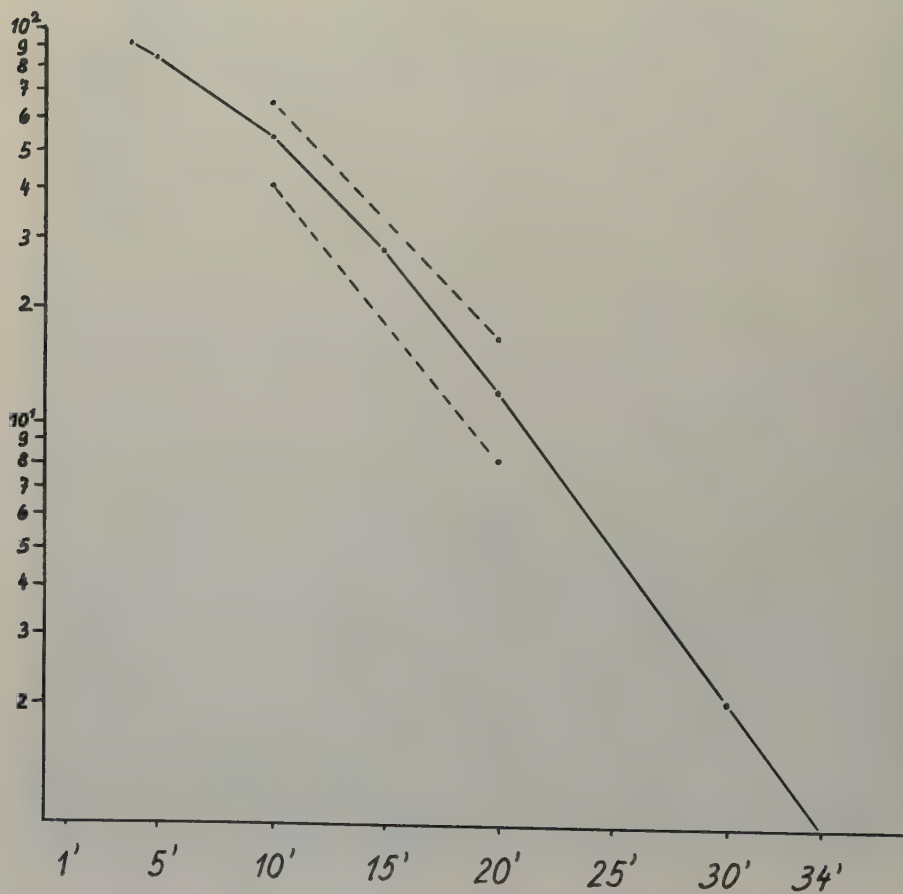


Abb. 3. Einzelkurven Gruppe II (1 - 12 Wochen).

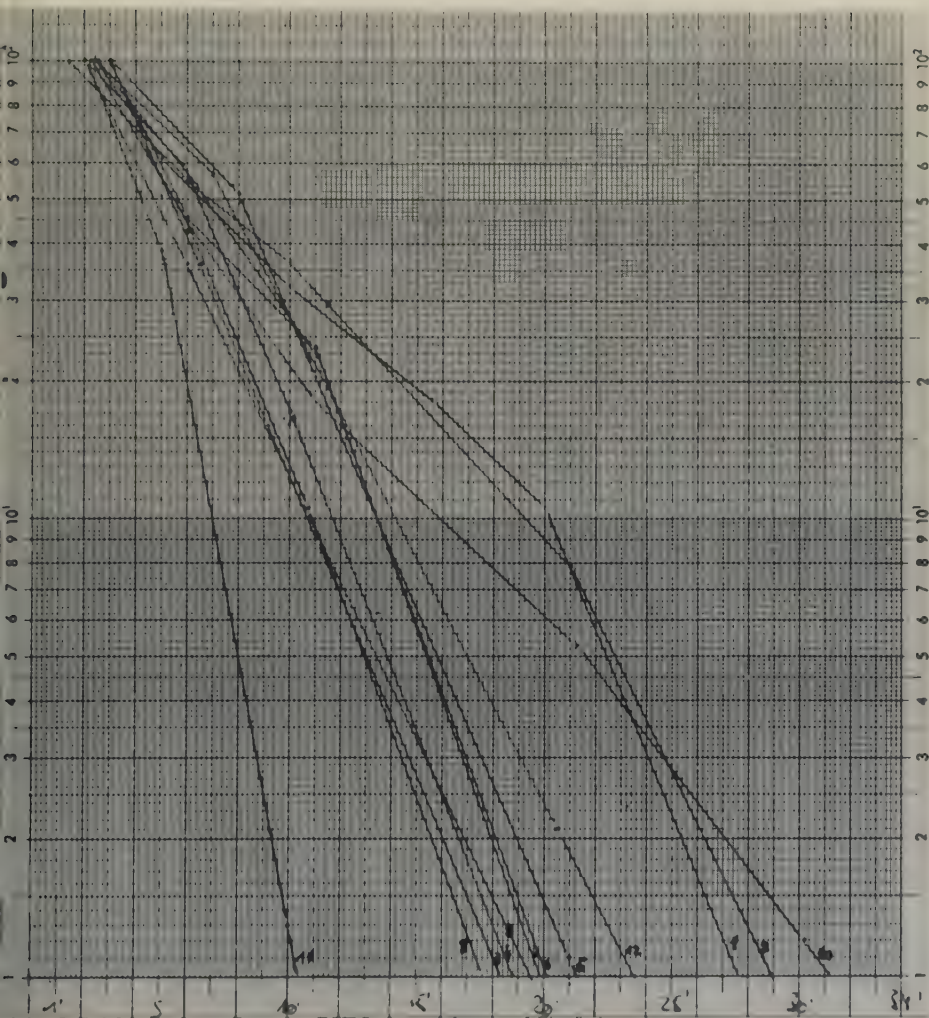


Abb. 4 Durchschnittskurve Gruppe II (1-12 Wochen)

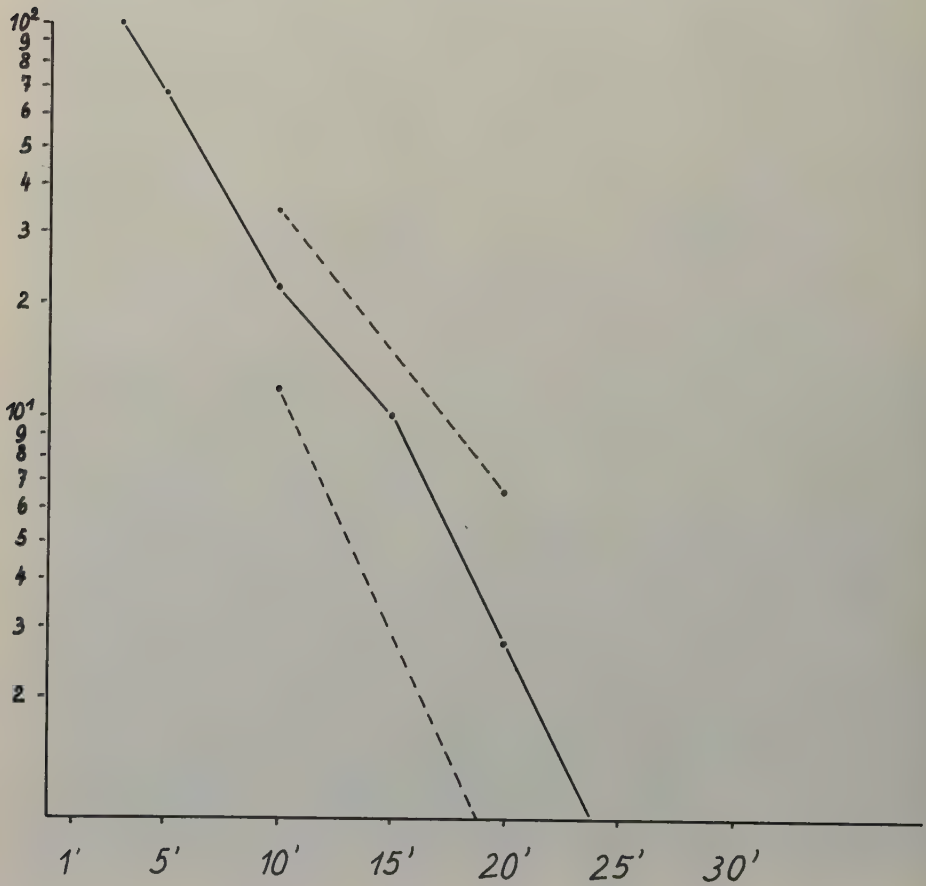


Abb. 5. Einzelkurven Gruppe III (3 - 6 Monate).

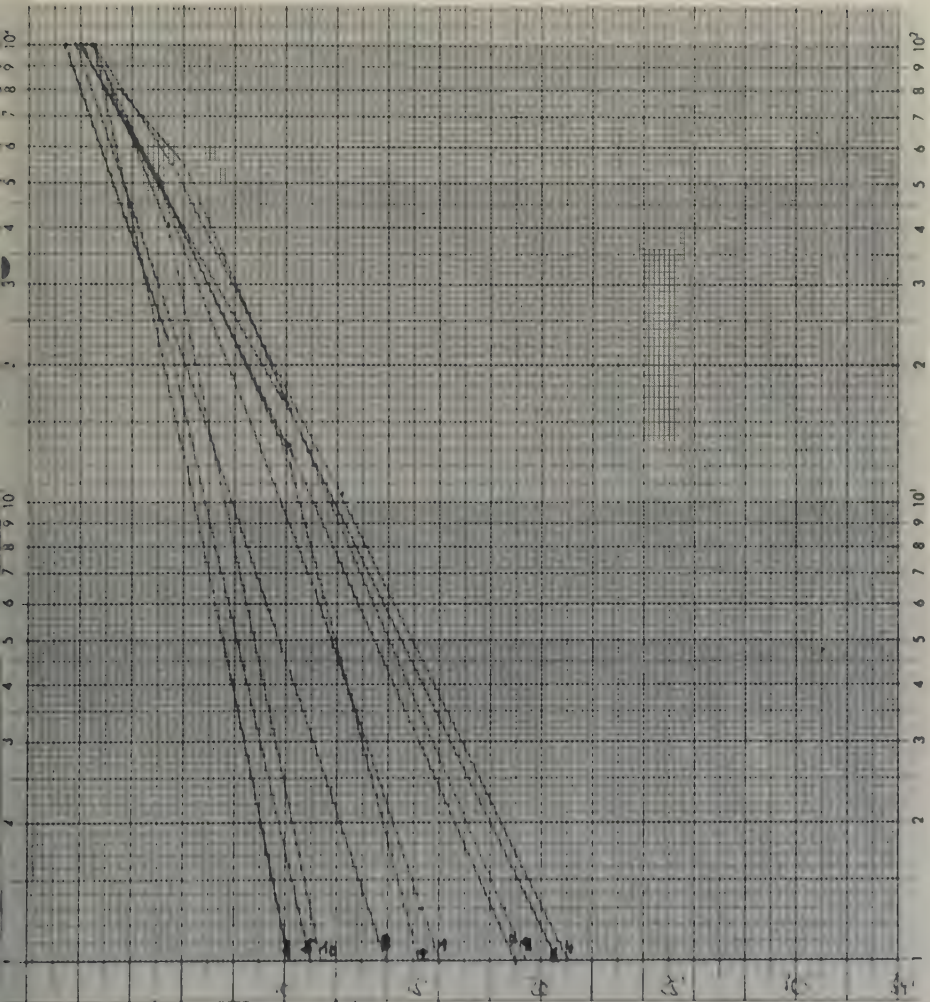


Abb. 6 Durchschnittskurve Gruppe III (3-6 Monate)

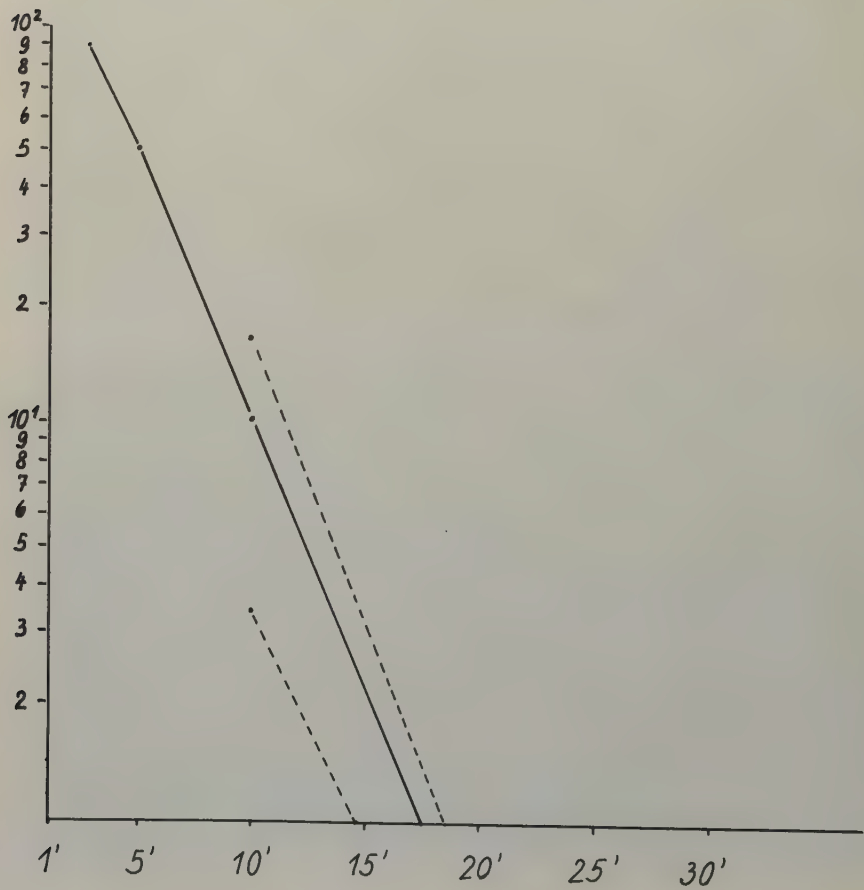
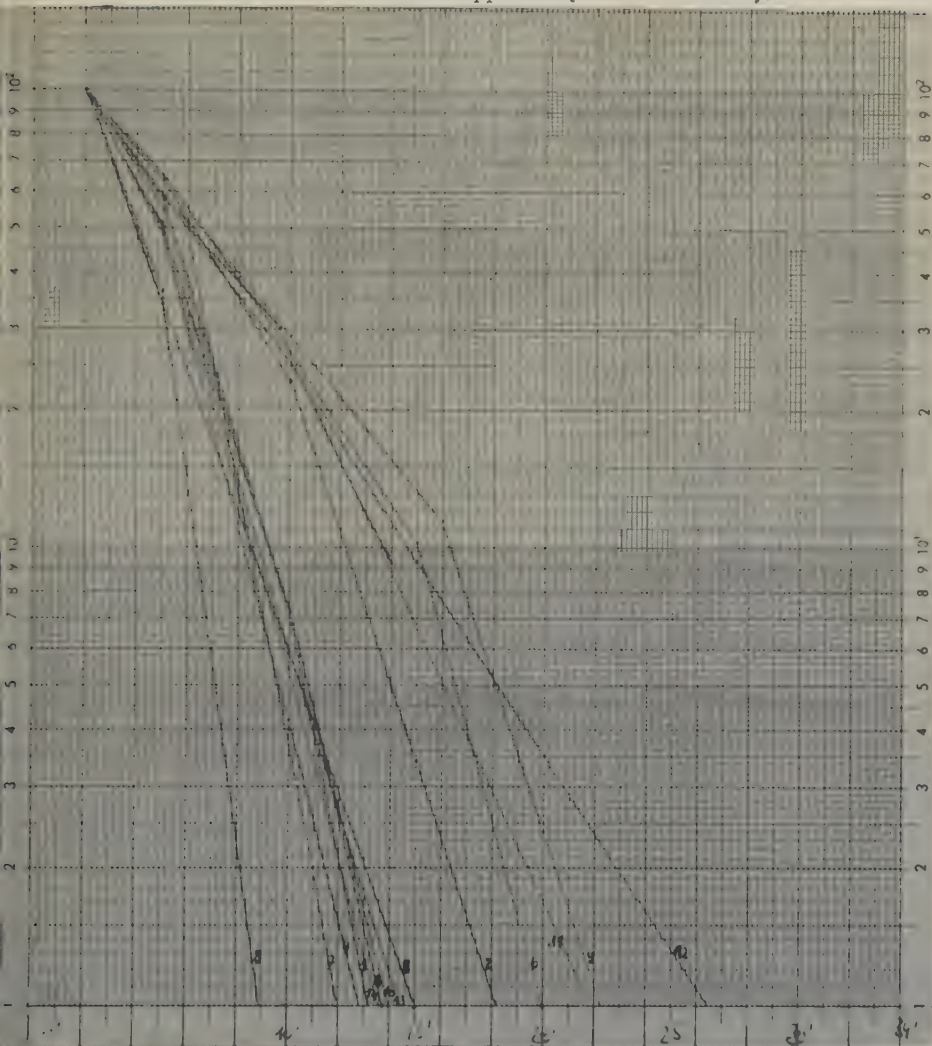


Abb. 7. Einzelkurven Gruppe IV (6 - 12 Monate).



der 10. und 20. Min.) Sie fällt in einem leichten Bogen ab, der am Anfang ziemlich flach ist, mit zunehmender Zeit steiler wird. Bei 30 Min. sind aber noch 2 % des injizierten BSP vorhanden.

Wie aus Abb. 3 ersichtlich ist, fallen die Kurven für 1 - 12 Wochen alte Säuglinge steiler ab. Nur Fall 10 ergibt bei 30 Min. noch einen skizzierbaren Wert mit 1, 2 %, (Werte unter 1, 0 % können im Koordinatensystem nicht mehr aufgetragen werden), während sich für Fall 1 und Fall 7 ein Retentionsindex bei 30 Min. von 0, 4 % und 0, 9 % ergibt. Alle anderen Kurven zeigen 0 %. Die Halbwertszeit beträgt für 12 Fälle im Durchschnitt 3 Min. 54 Sek. mit Sigmawerten von $\pm$ 63 Sek. und Grenzwerten von 5 Min. 36 Sek. und 2 Min. 12 Sek.

Die in Abb. 4 aufgetragene Mittelwertskurve für diese Gruppe fällt in einer Geraden ab. Ein Retentionsindex von 1 % ergibt sich bei 24 Min. 30 Sek.; der 30 Min.-Wert ist 0, 1 %.

Gruppe III (3 - 6 Monate) ist in Abb. 5 und 6 dargestellt. Der Abfall dieser Kurven ist noch steiler. Der Retentionsindex von 1 % ist schon vor dem Zeitpunkt 20 Min. erreicht. Die Halbwertszeit mit 2 Min. 18 Sek. und den Sigmawerten von $\pm$ 47 Sek. ist nochmals niedriger. Sie hat mit 4 Min. 12 Sek. und 1 Min. 36 Sek. ihren höchsten und tiefsten Wert. Die Durchschnittskurve für alle 10 Fälle ergibt fast eine Gerade. (Abb. 6).

Die in Abb. 7 gezeichneten Einzelkurven deuten auf eine langsamere Ausscheidung für die Gruppe der 6 - 12 Monate alten Säuglinge hin. Trotz der ziemlich breiten Streuung, besonders im unteren Abschnitt dieser Kurven, erkennt man doch eine leichte Rechtsverlagerung. Deutlich wird dies besonders bei Betrachten der Durchschnittskurve für diese Altersgruppe in Abb. 8. Diese bildet im Mittelstück eine Gerade, erfährt aber zu Beginn und am Ende jeweils eine leichte Abknickung. Am Anfang fällt die Kurve etwas langsamer, am Schluß etwas rascher, als im Mittelstück ab. Die Abweichung von der Geraden ist aber nur gering. Auch die Durchschnittshalbwertszeit ist angestiegen; sie beträgt 3 Min. 24 Sek. bei Sigmawerten von $\pm$ 49 Sek. Die Extremwerte liegen bei 4 Min. 36 Sek. und 2 Min. Die Durchschnittswerte sowohl für die Halbwertszeit als auch für die Ausscheidungskurven entstammen 14 Einzelkurven.

Während die Halbwertszeit für die Gruppe der Kleinkinder (1 - 6 Jahre) mit 3 Min. 28 Sek. bei Sigmawerten von $\pm$ 53 Sek. und Höchst- und Tiefstwerten von 5 Min. 36 Sek. und 2 Min. ähnlich der vorhergehenden Altersgruppe ist, zeigen sich aber bei Vergleich der Abbildung 9 und 10 mit Abb. 7 und 8 wieder Unterschiede. Die Kurven rücken noch weiter nach rechts. Der Retentionswert 1 % ist erst bei 20 Min. erreicht. Die Durchschnittskurve (Abb. 10) fällt bei 10 Min. gerade ab, erfährt dann aber einen leichten Knick im Sinne einer Aus-

Abb. 8 Durchschnittskurve Gruppe IV (6-12 Monate)

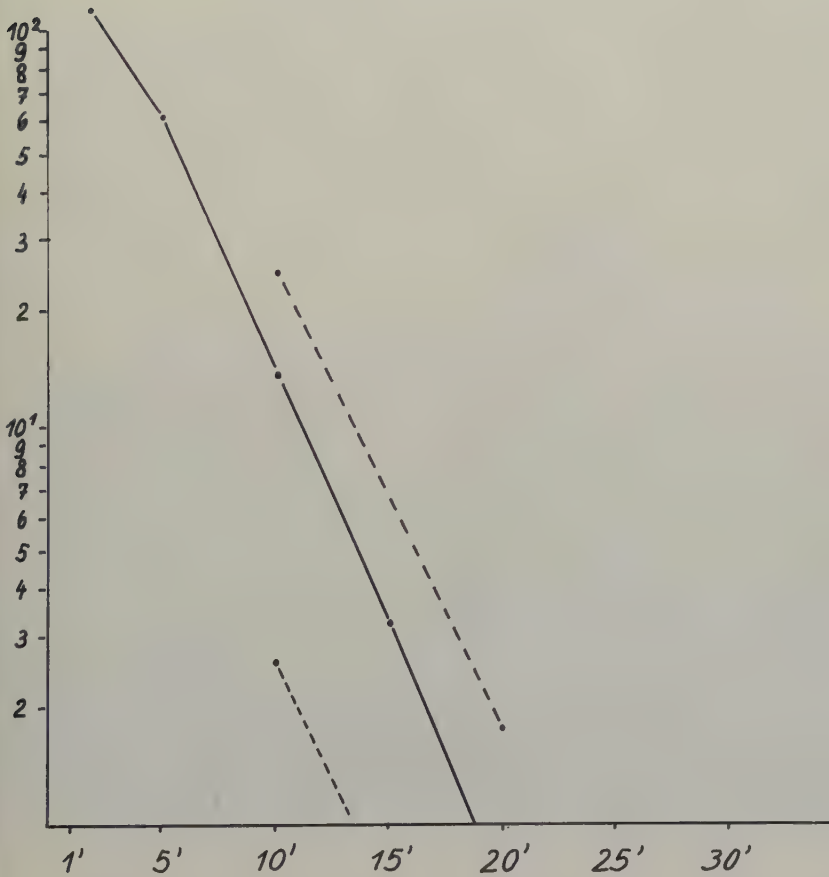


Abb. 9. Einzelkurven Gruppe V (1 - 6 Jahre).

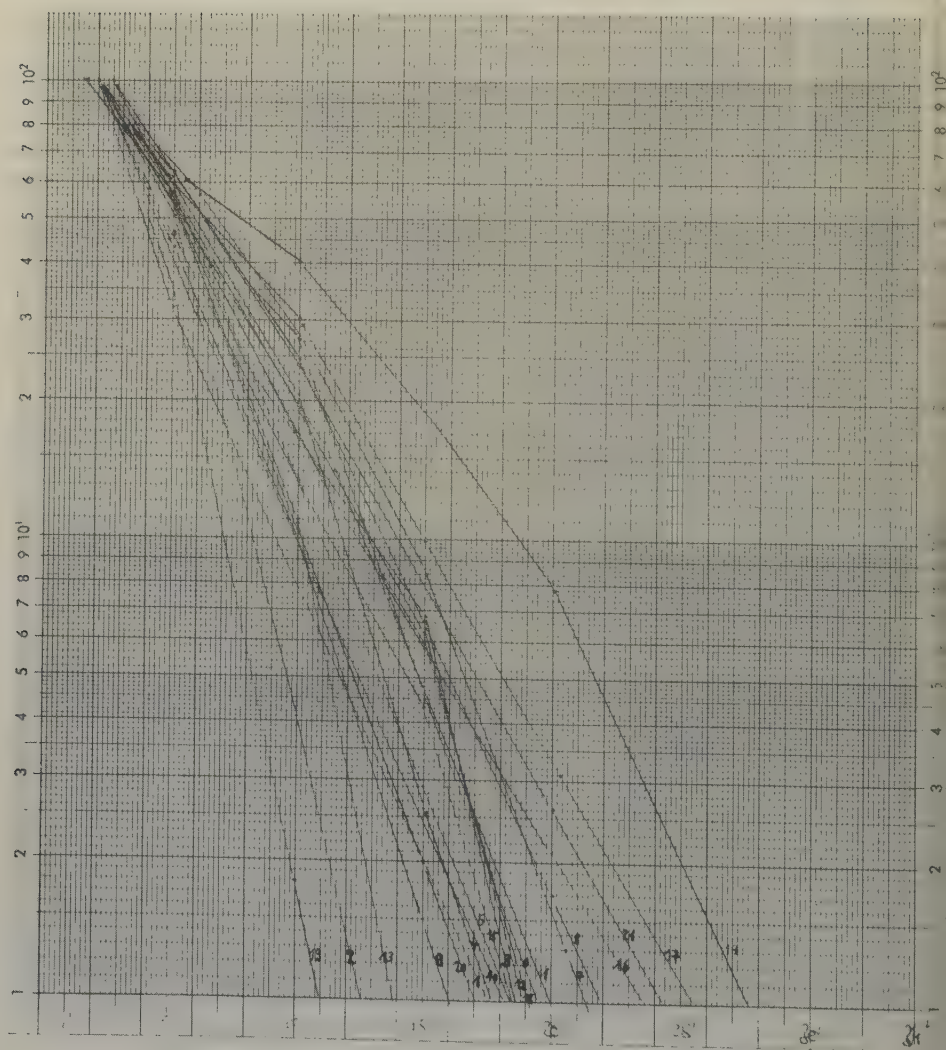


Abb. 10 Durchschnittskurve Gruppe $\bar{V}$ (1-6 Jahre)

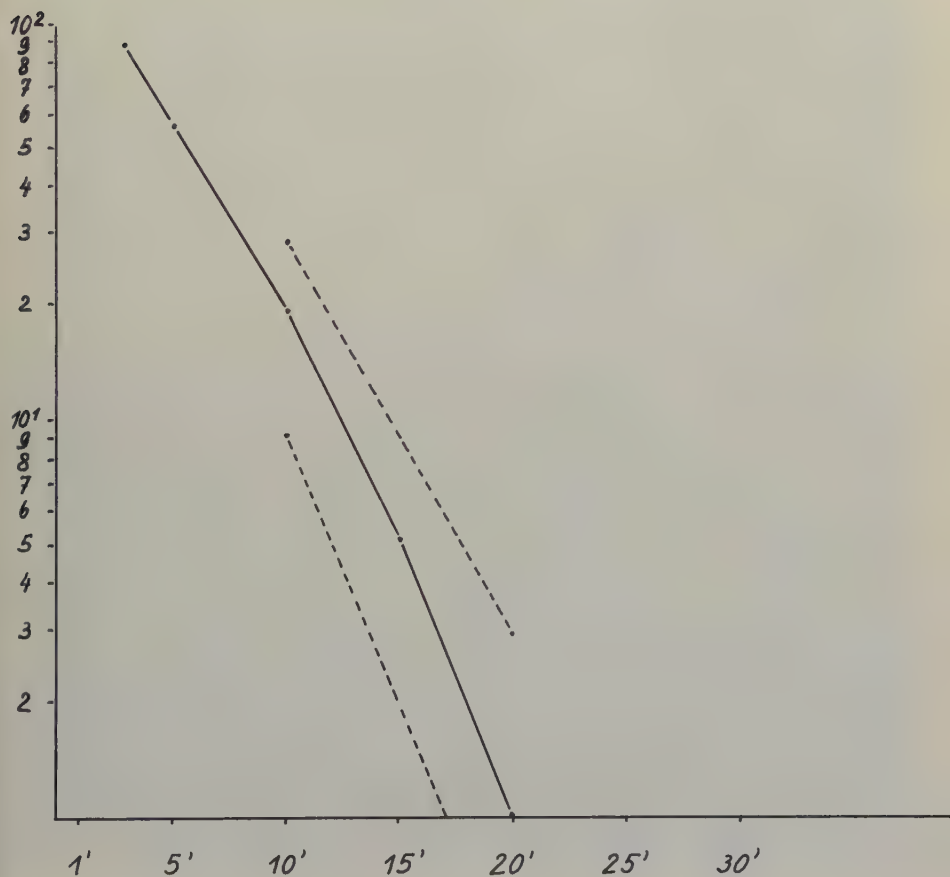


Abb. 11. Einzelkurven Gruppe VI. (6 - 15 Jahre).

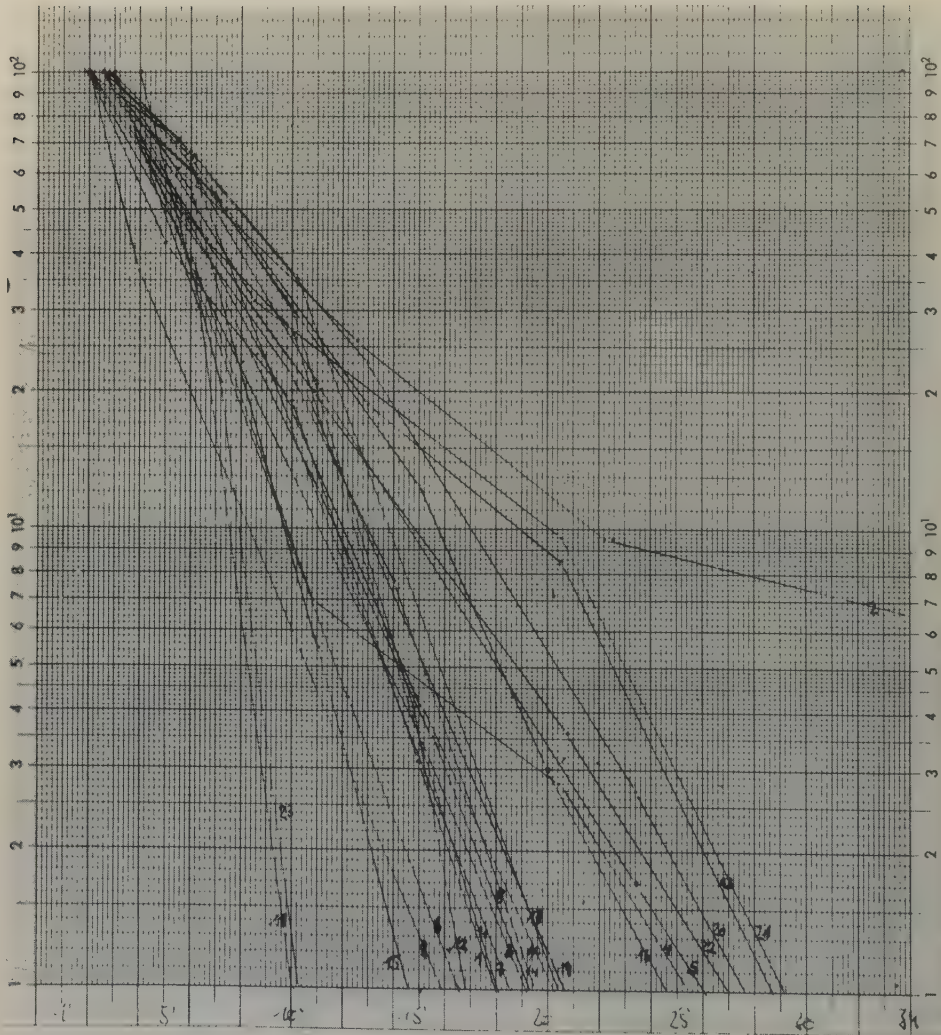


Abb. 12 Durchschnittskurven Gruppe VI (6-15 Jahre)

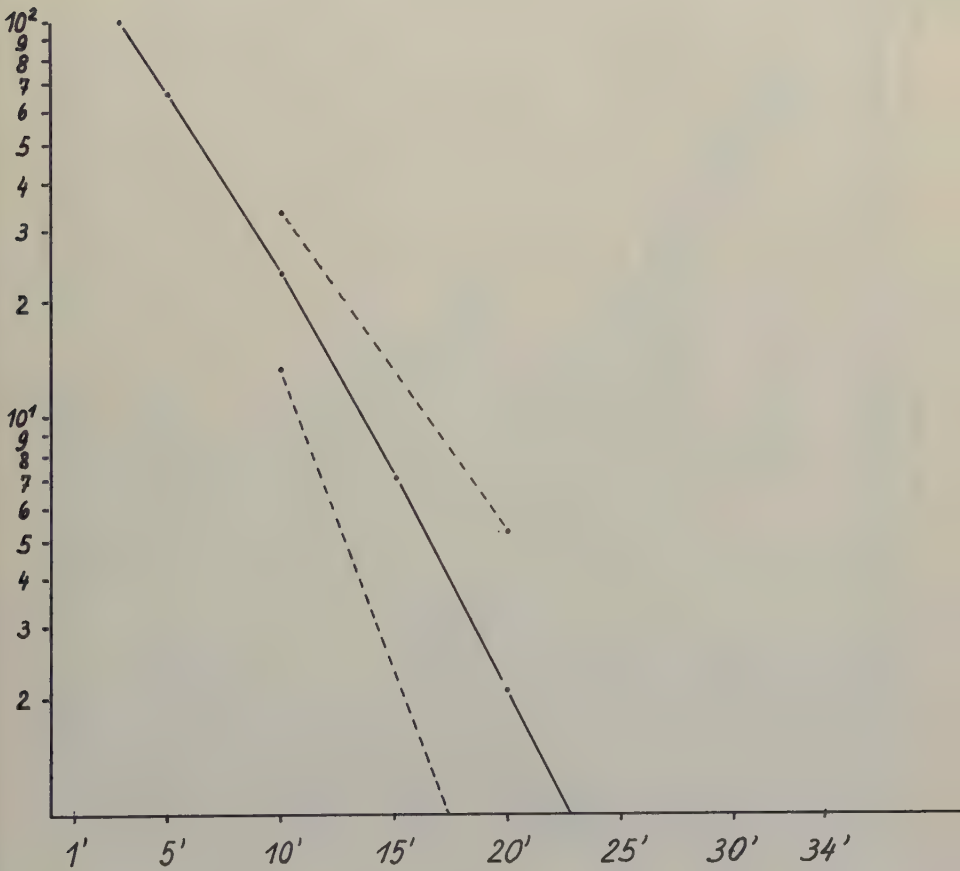
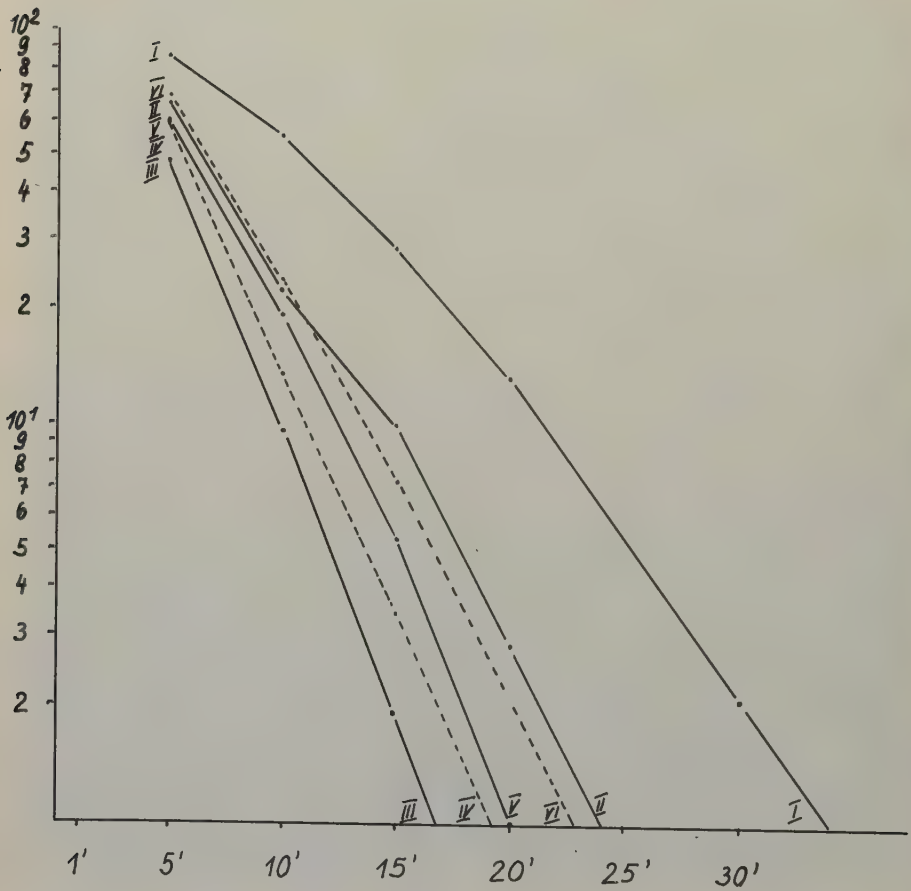


Abb. 13 Vergleichende Darstellung der Durchschnittskurven



scheidungsbeschleunigung, der sich bei 15 Min. noch einmal wiederholt. Zur Berechnung der Durchschnittswerte wurden die Ergebnisse von 21 untersuchten Kleinkindern verwendet.

Abb. 11 stellt die Ausscheidungskurven von 23 Schulkindern, Abb. 12 die Durchschnittskurve von 20 Untersuchten aus dieser Gruppe dar. Die Durchschnittskurve zeigt augenscheinlich die Verlangsamung der Ausscheidung gegenüber den vorigen Gruppen an. Sie zeigt nur am Anfang eine geringe Abweichung von der Geraden. Man findet bei 20 Min. noch 2,0 %, bei 30 Min. noch 0,01 % des injizierten BSP. Auch die Halbwertszeit dieser Gruppe ist den anderen gegenüber wieder erhöht. Mit 3 Min. 43 Sek. und Sigmawerten von ± 57 Sek., bei Grenzwerten von 5 Min. 36 Sek. bzw. 2 Min. 12 Sek., steht sie mit Ausnahme der Neugeborenengruppe und der Gruppe II über allen anderen.

Außer der schon erwähnten Rechtsverschiebung fällt in Abb. 11 besonders Fall 2 auf. Es handelt sich hier um ein Kind von 6 Jahren 1 Monat mit den typischen Beschwerden einer Cystitis. Anzeichen, die auf einen Leberprozeß schließen ließen, waren nicht vorhanden. Der Test wurde in der gleichen Weise, wie bei allen anderen Fällen durchgeführt. Warum die Kurve, die schon von Beginn an eine starke Verzögerung aufwies, einen Retentionswert von 7,2 % bei 31 Min. zeigte, konnte nicht geklärt werden. Wahrscheinlich handelte es sich doch um einen Ausführungsfehler. Der steile Abfall der Fälle 18 und 23 dürfte ebenfalls auf einen technischen Fehler zurückzuführen sein. Es handelte sich hier um sehr unruhige Kinder, so daß die intravenöse Injektion schwierig war. Die im Vergleich mit anderen zu niedrigen Anfangswerte bestätigen diese Annahme. Diese 3 Kurven wurden nicht zur Berechnung der Durchschnittswerte verwendet. Zu erwähnen ist jedoch, daß die Halbwertszeit von Fall 2 durchaus im Bereiche des Normalen liegt; sie stellt keinen Extremwert dieser Gruppe dar.

Zur besseren Vergleichbarkeit der einzelnen Altersgruppen sind die Durchschnittskurven in Abb. 13 zusammengestellt.

Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte M und die mittlere quadratische Abweichung σ für die Halbwertszeiten, die 5, 10, 15, 20 und 30 Min. -Werte der Durchschnittskurven mit den Sigmawerten für die einzelnen Altersgruppen. Die Ergebnisse wurden nach den von G a e b e l e i n und H e i t e (11) in "statistische Urteilsbildung" angegebenen Formeln errechnet:

$$M = \frac{x_1 + x_2 + x_3 \dots + x_n}{n}; \quad \sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (M - x_i)^2}{n};$$

M = Mittelwert; x = Zeit bzw. Prozentzahl des Einzelfalles.

σ = mittlere quadratische Abweichung; n = Zahl der Fälle.

Tabelle 1

Gruppe	I. 15-50 Std.	II. 1-12 Wo.	III. 3-6 Mo.	IV. 6-12 Mo.	V. 1-6 Jahre	VI. 6-15 Jahr.
Halbwertzeit M 6	7'01" + - 71"	3'54" + - 63"	2'18" + - 47"	3'24" + - 49"	3'28" + - 53"	3'43" + - 57"
Zeit	Mittlere Retentionsindices					
5 Min.	76,7% + -10,9%	60,0% + -9,1%	44,8% + - 11,6%	53,6% + -29,3%	53,2% + - 8,7%	60,5% + -10,6%
10 Min.	48,0% + -11,8%	21,2% + -10,0%	9,4% + - 6,1%	12,6% + -10,2%	17,7% + - 9,2%	21,9% + -9,4%
15 Min.	25,1% + -6,8%	9,5% + -6,1%	1,9% + - 1,8%	3,2% + -4,1%	4,8% + - 3,2%	6,8% + -5,1%
20 Min.	11,9% + - 4,1%	2,7% + -3,5%	0,01% + -0,28%	0,6% + - 1,1%	1,0% + - 1,8%	2,0% + - 2,9%
30 Min.	2,0% + - -2,7%	0,1% + - 0,4%	0,0% + - 0,0%	0,0% + -0,0%	0,0% + -0,0%	0,01% + - 0,06%
	10 Fälle	12 Fälle	10 Fälle	14 Fälle	21 Fälle	20 Fälle

Die Signifikanzgrenze wurde mittels der t - Funktion von Student (zitiert nach Gaebelin und Heite (11)) vorgenommen.

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}} \quad \sqrt{\frac{N-2}{N}}$$

$N = n_1 + n_2$; $t = 3 + \frac{10}{N}$ ist signifikant.

Die Signifikanzgrenze ergab sich nach der Formel $3 + \frac{10}{N}$

Tabelle 2

Gruppe	Differenz in sek.	Signifikanz	Signif. Grenze.
I - II	187 sek.	<u>5, 9</u>	3, 4
I - III	283 sek.	<u>9, 5</u>	3, 5
I - IV	217 sek.	<u>8, 3</u>	3, 4
I - V	213 sek.	<u>7, 2</u>	3, 3
I - VI	198 sek.	<u>7, 4</u>	3, 4
II - III	96 sek.	<u>3, 8</u>	3, 3
II - IV	30 sek.	1, 2	3, 0
II - V	26 sek.	1, 1	3, 0
II - VI	9 sek.	0, 3	3, 3
IV - III	66 sek.	3, 2	3, 4
V - III	70 sek.	<u>3, 4</u>	3, 3
V - IV	4 sek.	0, 1	3, 3
VI - III	85 sek.	<u>4, 1</u>	3, 3
VI - IV	19 sek.	0, 9	3, 2
VI - V	15 sek.	0, 7	3, 2

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Signifikanzberechnung für die Halbwertzeit der einzelnen Altersgruppen dargelegt. Die signifikanten Werte sind unterstrichen.

Ein signifikantes Ergebnis besteht, wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, sowohl zwischen Gruppe I als auch der Gruppe III und den anderen Altersstufen. Zwischen den Gruppen II, IV, V und VI untereinander ist das zwar nicht der Fall, doch erkennt man, besonders bei Betrachten der Abb. 13, sofort eine Regelmäßigkeit. Die Kurven verlaufen in jeder Altersstufe bis zu Gruppe III steiler, flachen dann aber mit zunehmendem Alter wieder ab, so daß die Halbwertzeiten der Schulkinder ähnlich denen der Gruppe II sind. Die Halbwertzeiten dieser beiden Gruppen liegen dicht beisammen und überschneiden sich sogar ein-

mal. Hier kann natürlich kein signifikantes Ergebnis bestehen. Der Unterschied wäre aber wahrscheinlich deutlicher bei einer größeren Anzahl von Fällen in jeder Gruppe. Man kann also wohl sagen, daß die Unterteilung in die genannten Altersstufen zu Recht vorgenommen wurde.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE IM VERGLEICH MIT ANDEREN AUTOREN

Bei Vergleich der einzelnen Altersgruppen erkennt man ganz deutlich Unterschiede. Die Werte der Neugeborenen, sowohl der Halbwertszeiten als auch der Einzel- und Durchschnittskurven, stehen bei weitem über denen der anderen Altersgruppen. Die Ausscheidungsverzögerung ist so groß, daß sie mit den pathologischen Werten von Erwachsenen verglichen werden kann. Die Kurven verlaufen besonders im Anfangsteil sehr flach, deshalb auch die hohen Halbwertszeiten. Dies wird auch von anderen Autoren (Obrinsky und Mitarb. (27), Kauthio (16), Herlitz (14) u. a.) beobachtet. Sie alle fanden bei Neugeborenen eine ausgesprochene Verzögerung. Selbst Obrinsky und Mitarb. (27), die immer einen steilen Initialabfall beschrieben, bestätigen für diese Altersgruppe (bis zu 8 Wochen) einen flach verlaufenden Anfangsteil. Die Verzögerung wird vor allen Dingen auf die Leberunreife zurückgeführt. Dies wird noch deutlicher, wenn man die nächste Altersgruppe betrachtet. Bei Gruppe II (1 - 11 Wochen) erfolgt die Ausscheidung bedeutend schneller. Alle Werte sind im Vergleich zu den Neugeborenen niedriger, höher aber als die der Säuglinge zwischen 3 und 6 Monaten. Bei ihnen ist ein absoluter Tiefstand erreicht. In diesen drei Gruppen gehen die Halbwertszeiten von 7 Min. 1 Sek. über 3 Min. 54 Sek. auf 2 Min. 18 Sek. zurück, die Retentionswerte bei 20 Min. von 11,9 % über 2,7 % auf 0,01 %. Der Kurvenverlauf wird in jeder Phase steiler.

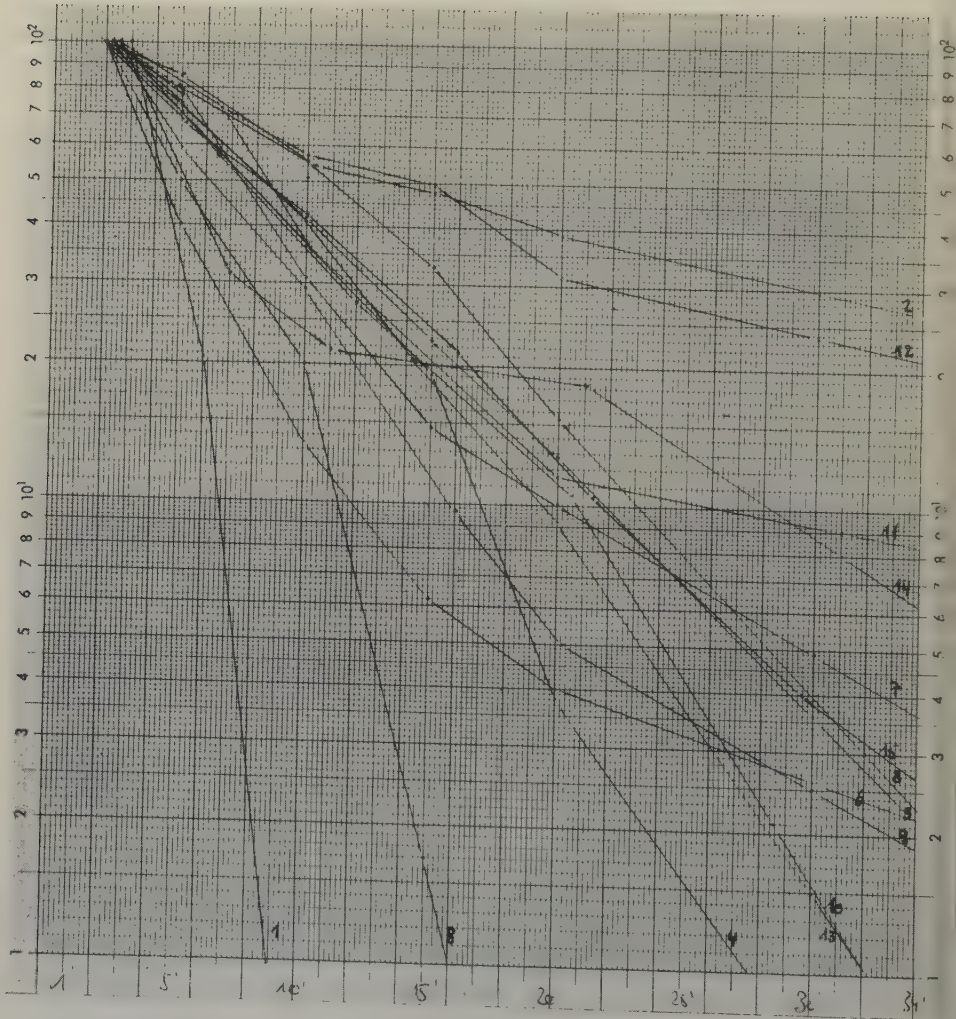
Yudkin, Gellis und Lappen (37) haben die höheren Farbstoffretentionen bei Neugeborenen unter 4 Tagen beschrieben. Obrinsky, Denly und Brauer (27) beziehen in diesen Kreis noch Kinder bis zu drei Wochen ein. Herlitz (14) spricht sogar von einer Ausscheidungsverzögerung bis zu einem Alter von 4 Monaten. Nach unseren Ergebnissen ist dieser letzte Wert zu hoch. In Gruppe III findet sich nämlich im Vergleich mit allen anderen Altersgruppen eine deutliche Ausscheidungsbeschleunigung. Es kann in keiner Weise von einer Verzögerung bei den Säuglingen im Alter von 1 bis 11 Wochen gesprochen werden; denn ihre Werte verlaufen durchaus im Bereiche des Normalen. Besonders ein Vergleich mit den Ergebnissen der Schulkinder bestätigt dies. Weiterhin wird dies noch bestätigt durch die Ergebnisse anderer Autoren, wie Dost und Goetze (6). Sie setzen die Normalwerte zwischen 3,1 und 6,1 Min. fest. Dietl (5) schließt sich dieser Ansicht vollständig an. Er zieht die obere Grenze für das

Säuglingsalter bei 6 Min. Wir können diese Angaben durch unsere Ergebnisse nur noch unterstreichen.

Wie oben schon erwähnt, ist die Ausscheidungsverzögerung der Neugeborenen auf die Leberunreife zurückzuführen. Erst mit zunehmendem Alter erfolgt eine bessere Kapillarisation der Leber. Nach Darstellung von Lambertini und Rizzo (19) wurde dies von Mali und Rähä histologisch eindeutig nachgewiesen. Damit erhöht sich natürlich das Leberminutenvolumen, was allerdings auch durch das größere Herzminutenvolumen (Brock (3)) bedingt sein dürfte. Es wird somit der Leber in der Zeiteinheit mehr Farbstoff zugeführt. Außerdem erfolgt nach Lambertini und Rizzo (19) ein funktioneller Reifungsprozeß der Leberzelle selbst. Es ist deshalb klar, daß der Konzentrationsabfall mit zunehmendem Alter schneller vor sich geht. Fest steht aber, daß zwischen Ausscheidungsgeschwindigkeit und Körpergewicht kein Zusammenhang besteht. Es wäre sonst nicht möglich, daß Frühgeburten mit einem größeren Gewicht eine bedeutend langsamere Ausscheidung haben, als zu normaler Zeit geborene Kinder gleichen Alters mit geringerem Körpergewicht. Während Vogt und Stehr (34) eine raschere Ausscheidung neben den anderen Bedingungen auch auf Grund der verhältnismäßig großen Lebermasse für möglich halten, wird dies von Obrinsky und Mitarb. (27) für Frühgeburten, nach Angaben von Lambertini und Rizzo (19) von Potter und Adair auch für reife Neugeborene abgelehnt.

Warum aber steigen die Halbwertszeiten und die Retentionsindices bei älteren Kindern wieder an? Wie in Gruppe IV bis VI dargestellt ist, geht der Konzentrationsabfall nun wieder langsamer vor sich. Die Halbwertszeiten steigen von 3 Min. 24 Sek. bei Säuglingen zwischen 6 und 12 Monaten über 3 Min. 28 Sek. bei Kleinkindern bis 3 Min. 43 Sek. bei Schulkindern an; die Retentionswerte bei 20 Min. von 0,6 % über 1,0 % auf 2,0 %. Die Kurven werden wieder flacher, ohne aber die Resultate der Neugeborenen zu erreichen. Ähnlich hingegen sind die Werte der Schulkinder denen der Säuglinge zwischen 1 und 11 Wochen (Gruppe II). Der Unterschied zwischen der Gruppe IV und V ist nur gering. Die langsamere Ausscheidung, wie sie von den meisten Autoren, Obrinsky und Mitarb. (27), Hofmann und Oettel (15), Kauthio (16) u. a., beobachtet wurde, erklärt sich nach Lambertini und Rizzo (19) aus der veränderten Ernährung. Die in der ersten Säuglingszeit gefütterte, meist eiweißärmere (Muttermilch, verdünnte Milch) und deshalb leichter verdauliche Milch, wird durch eine Nahrung aus Mehlprodukten und Gemüse ersetzt. Die Speisen, die reich an Glykogen und Gemüseproteinen sind, verlangen eine größere Leistung des Magen- und Darmtraktes und der dazugehörigen Drüsen, Pankreas und Leber. Die Leber ist durch ihre erweiterte Aufgabe also nicht mehr imstande, den Farbstoff so schnell auszuschcheiden.

Abb. 14. Pathologische Kurven.



BESPRECHUNG BESONDERER FÄLLE

In Abb. 14 wurden diejenigen Fälle zusammengefaßt, die auf Grund der Diagnose eine pathologische Ausscheidungskurve erwarten ließen. Es ist aber im voraus zu bemerken, daß bei einigen Patienten die Diagnose nicht gesichert war; außerdem befanden sich einige Kinder schon in der Heilungsphase, so daß manche Kurven kein so augenscheinlich pathologisches Bild ergeben.

Wie schon früher ausgeführt, hängt die Ausscheidungsgeschwindigkeit ganz wesentlich von der Leberdurchblutung ab. Da aber bei verschiedenen Herzfehlern der ganze Kreislauf und damit auch die Durchblutung der Leber gestört ist, wurde auch diese Gruppe hier aufgenommen. Bei Fall 1 handelt es sich um ein 9 Tage altes Mädchen mit einem angeborenen vitium cordis (Ventricelseptumdefekt, Links- und Rechtshypertrophie) und Polyglobulie. Das Kind hatte sehr schlechte Venen, so daß die Farbstoffinjektion nicht ganz einwandfrei durchgeführt werden konnte, was sich auch in den niedrigen Anfangskonzentrationen widerspiegelt. Auch gestalteten sich wegen der bestehenden Polyglobulie die einzelnen Blutentnahmen sehr schwierig; eine Blutgewinnung dauerte mindestens 2 Min. und war nur durch Drücken möglich. Wegen dieser Umstände wurde auf eine Wiederholung des Testes verzichtet. Die Kurve wurde nur der Vollständigkeit halber angeführt. Sie ist mit Vorbehalt zu bewerten. Fall 10 und Fall 11 waren Mädchen von 5 Jahren 9 Monaten bzw. 8 Jahren 7 Monaten mit angeborenen Vitien, wahrscheinlich beide Male Morbus Eisenmenger. Unbestreitbar liegen beide Kurven weit über den Normalwerten. Auch die Halbwertzeiten mit 5 Min. 36 Sek. und 5 Min. 55 Sek. übertreffen die Werte für die Klein- bzw. Schulkinder. Ganz im Gegensatz zum normalen Verlauf steht in beiden Fällen die Verzögerung ab der 10. Minute. Bei Kurve 10 setzt zwar ab der 20. Min. wieder eine Beschleunigung ein, bei Kurve 11 verstärkt sich zu diesem Zeitpunkt noch die Abflachung. Beide Kurven sind als ausgesprochen pathologisch zu bezeichnen. Eine genaue Beurteilung könnte erst nach einer größeren Zahl von ähnlichen Fällen erfolgen.

Da das BSP an das Serumalbumin gebunden wird, müssen sich bei Veränderungen im Blut natürlich auch für die Farbstoffausscheidung vom Normalen abweichende Werte ergeben. Fall 2 und Fall 3 stellen die Ausscheidungskurven eines 4 Monate alten Säuglings mit hämolytischem Ikterus im Abstand von 14 Tagen dar. Im Gegensatz zu Herlitz (14), der bei 3 Fällen mit hämolytischem Ikterus eine normale BSP-Ausscheidung beschrieb, stellten wir einen erheblich verzögerten Kurvenverlauf fest. Besonders Kurve 2 zeigt sehr pathologische Werte: Halbwertzeit 11 Min.; Retentionsindex bei 30 Min. 29,6 %. Bei dem 14 Tage darauf angestellten Versuch, zeigte sich auf Grund der Behand-

lung schon eine deutliche Besserung, jedoch waren die Werte noch nicht normal (Fall 3). An dem 3 Jahre 4 Monate alten Kind (Kurve 7) mit Leukämie, Milz- und Lebervergrößerung, fällt vor allem der biphasische Verlauf auf. Zuerst verläuft die Kurve flach, dann im Mittelstück steil, ab der 15. Minute wieder flach. Fall 5 und 8 zeigen Kurven eines Geschwisterpaares mit Morbus Gierke. Bei beiden war, wenn auch nicht im gleichen Maße, die Leber vergrößert. Beim älteren (4 Jahre 10 Monate) verlief die Ausscheidungskurve durchaus im Bereich des Normalen (Fall 8), der Zweijährige hingegen wies mit einer Halbwertszeit von 6 Min. 26 Sek. und einem Retentionsindex von 3,6 % bei 30 Min. pathologische Werte auf.

Alle Patienten mit Hepatitis epidemica, die von uns mit Hilfe des Hepartestes untersucht wurden, wiesen pathologische Ausscheidungskurven auf. Die dabei gefundenen Werte standen in einem direkten Zusammenhang mit der Dauer und Schwere der Krankheit. Zu Beginn oder im Heilungsstadium waren die Werte viel niedriger, als am Höhepunkt der Krankheit. Einige Patienten wurden auch im Abstand von einigen Wochen untersucht, wobei sich jedes Mal bei entsprechend klinischem Bild auch eine Normalisierung der Kurven zeigte. Fall 6 und Fall 15 zeigen Kurven zu Beginn, 9 und 13 in der Heilungsphase, 12 und 14 am Höhepunkt der Krankheit. Auffallend ist vor allem die Ähnlichkeit der Kurven am Anfang und Ende der Erkrankung. Sie weisen einen normalen Initial- und Mittelverlauf auf, um erst gegen Ende hin abzuflachen. Dies ist insofern wichtig, weil die Halbwertszeiten deshalb meist im Bereiche des Normalen sind. Anders hingegen verlaufen die Ausscheidungskurven beim akuten Bild (Fall 12 und Fall 14). Die Kurven sind von Anfang an flacher angelegt und behalten diese Tendenz bis zum Schluß bei. Die Halbwertszeit ist im Fall 12 mit 12 Min. 30 Sek. erhöht; im Fall 14 jedoch ist sie mit 2 Min. 40 Sek. im Bereiche des Normalen, wenn auch sogar etwas unter dem Durchschnittswert.

Trotz der geringen Zahl der pathologischen Fälle konnte doch dargestellt werden, daß sich die Ausscheidungskurven ganz wesentlich von denen Gesunder unterscheiden. Ganz im Gegensatz zum Verlauf bei Gesunden findet sich öfters, auch bei leichten Erkrankungen, eine nach unten konvex gebogene Kurve. Es ist auch ersichtlich, daß der Hepartest nicht nur bei von der Leber ausgehenden Prozessen pathologische Werte ergibt, sondern auch bei Erkrankungen, die die Leberfunktion erst in zweiter Linie betreffen, wie Herzfehler oder Anämien, deutliche Veränderungen zeigt.

SCHLUSSERGEBNISSE

Wie bei jeder Mikromethode ist auch bei dieser Probe sorgfältiges und genaues Arbeiten erforderlich. Durch die kleine Menge an Untersuchungsmaterial vervielfacht sich bei ungenauem Abmessen und Pipettieren der einzelnen Flüssigkeiten schon der kleinste Fehler erheblich. Bei der Injektion ist besonders zu beachten, daß kein Farbstoff ins Gewebe injiziert wird. In diesem Fall ist der Versuch abubrechen. Der Farbstoff wird jetzt nämlich langsamer resorbiert, damit der Leber erst später zugeführt und ausgeschieden. Auch die Zeiten der einzelnen Blutentnahmen müssen genau notiert werden, da schon kleine Abweichungen eine erhebliche Verschiebung der Kurve bedingen. Die Blutentnahme soll möglichst schnell und ohne jedes Drücken vor sich gehen. Am besten ist es, eine tiefe Schnepferwunde zu setzen. Sie erspart mehrmaliges Stechen und erleichtert die Arbeit ganz wesentlich. Wir sind in fast allen Fällen mit höchstens zweimaligem Schnepfen ausgekommen. Das U-Röhrchen muß fast zur Hälfte gefüllt sein, um noch genügend Serum für eine Probe zu erhalten. Bis auf ganz wenige Fälle (z. B. das Kind mit Polyglobulie) bereitete die Blutentnahme keine besonderen Schwierigkeiten. Es ist deshalb angebracht, mindestens 5 Blutentnahmen vorzunehmen, besser sogar 6 (2, 5, 10, 15, 20 und 30 Min.). Der Vorteil ist, daß durch die kurz aufeinanderfolgenden Abnahmen die Schnepferwunde nicht verklebt. Außerdem ist der Kurvenverlauf genau darzustellen, wodurch die Auswertung des Testes nur erleichtert wird. Die Küvetten sind während der einzelnen Messungen sorgfältig zu reinigen, denn schon ganz geringe Rückstände verändern wesentlich das Ergebnis. Hämolytisches Serum ist nur mit Vorbehalt zu verwenden. Der steile Initialabfall, wie er von einigen Autoren (Obrinsky und Mitarb. (27), Hofmann und Oettel (15)) beschrieben wird, konnte bei unseren Versuchen, bis auf ganz wenige Ausnahmen, nicht beobachtet werden. Allerdings zeigte sich besonders in pathologischen Fällen öfters, daß gerade im unteren Teil der Kurve eine Verzögerung eintrat. Dies ist vor allen Dingen bei Auswerten der Ergebnisse mit Hilfe der Halbwertzeit zu beachten. Durch den normalen Anfangsverlauf der Kurve, aber auch bei theoretischer Berechnung der Halbwertzeit aus den einzelnen Resultaten, ergibt sich ein normaler Wert, während man hingegen bei Verfolgen des ganzen Kurvenverlaufes einen krankhaften Prozeß erkennt. Obwohl der Test dadurch sehr vereinfacht würde, muß die Bewertung nur mit Hilfe der Halbwertzeit abgelehnt werden. Das gleiche gilt unserer Meinung nach auch für alle anderen Auswertungsverfahren bei Anwendung einer Mikromethode. Sie können ohne weiteres mit herangezogen werden, dürfen aber nicht ausschließlich das Ergebnis bestimmen. Da ja, wie oben angeführt wurde, die Blutgewinnung keine besonderen Schwierigkeiten mehr bereitet und für den Patienten keine zusätz-

liche Belastung darstellt, sollte man zur Bewertung des Testes die Methode der "kurvenmäßigen Darstellung" anwenden. Aus dem Kurvenverlauf können sämtliche Werte zu jedem Zeitpunkt entnommen werden. Der Verlauf der Ausscheidungskurve ist die graphische Darstellung der Arbeit, die von der Leber geleistet wird.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Bromsulphtaleintest wurde mit einer Mikromethode nach Vogt und Stehr (34) an 105 Kindern durchgeführt. Zur Auswertung wurde die graphische Kurven-darstellung benützt. Zur leichteren Vergleichbarkeit wurde noch das Halbwertzeitverfahren nach Dost und Goetze (6) mit angewendet. Die Kinder wurden in sechs Altersgruppen unterteilt. Dabei zeigte sich: Neugeborene bis 50 Stunden haben eine deutlich langsamere Ausscheidung. Säuglinge zwischen 1 und 11 Wochen zeigen ungefähr die Werte der Schulkinder. Bei den Säuglingen zwischen 3 und 6 Monaten ist eine augenscheinlich beschleunigte Ausscheidung zu beobachten. Die Werte der Gruppe IV (Alter zwischen 6 und 12 Monaten) sind denen der Kleinkinder sehr ähnlich. Bei ihnen findet man eine leicht beschleunigte Ausscheidung. Ihre Werte nähern sich aber denen der Schulkinder. Bei keinem der untersuchten Kinder führte der Test zu irgendwelchen Unverträglichkeitserscheinungen. Die Anwendung der Mikromethode nach Vogt und Stehr (34) ist zu empfehlen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Bennhold, H., Ott, H.: Über den Bindungsunterschied lebergängiger und nierengängiger Substanzen an die Serum-eiweißkörper.
Dtsch. Med. Wschrft. 75, 11, (1950).
2. Braun, G., Mex, A.
Pezold, F.A.: Klinische und experimentelle Studien über den Bromsulphaleintest.
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 200, 520 (1953).
3. Brock, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt.
Berlin, Göttingen, Heidelberg (1954).
4. Cantorow, A. Wirts.
C.W. Snape. W.J.
Miller : Excretion of bilirubin of BSP in bile.
Amer. J. Physiol. 1954, 211 (1948).
5. Dietl, V.: Die Leberfunktionsprüfung mit Bromsulphalein beim Säugling.
Ärztl. Wschrft. 206 (1956).
6. Dost, F.H., Goetze, T.: Über die Anwendung des Bromsulphaleins in der Funktionsdiagnostik der Leber beim Kind.
Monatsschr. f. Kinderheilk. 104, 22 (1956).
7. Dost, F.H., Goetze, T.: Der Test mit p-Aminohippursäure als Nierenfunktionsprobe beim Kind.
Monatsschr. f. Kinderheilk. 102, 219 (1954).
8. Eberhard, H.,
Schmidt, G.: Vergleichende Untersuchungen über Prontosil und Zweifarbstofftest als Leberfunktionsprüfung.
Dtsch. Med. Journal, 8, 5 (1957).
9. Frey, E.: Bromsulphaleintest und seine Bedeutung bei Erwachsenen.
Dtsch. Med. Wschrft. 47, 1622 (1953).
10. Gaebler, O.H.: Determination of BSP in Normal, Turbid, Hemolyzed or Icteric Serums.
J. Klin. Path. 15, 452 (1945)
11. Gaebelein, Heite: Statistische Urteilsbildung.
Berlin, Göttingen, Heidelberg (1951).

12. Goodman: Bromsulphthalein clearance quantitative clinical test.
J. Lab. u. Clin. Med. 40, 531 (1952).
13. Hamwich, C.W.
Meyers, J.D.: Eine Fehlerquelle bei der Bromsulphthaleinprobe.
J. Labor. Clin. Med. St. Louis, 45, 568 (1955).
14. Herlitz, C.W.: Rosenthal und White BSP bei Kindern unter einem Jahr und besonders bei Ikterus neonatorum.
Acta paediatr. 6, 214 (1926).
15. Hofmann, H.Th.,
Oettel, H.: Die Leberfunktionsprüfung mit dem Bromsulphthalein als einfache Mikromethode.
Ärztl. Wschrft. Berlin, 9, 965 (1954).
16. Kauthio, J.: Bromsulphthaleintest in severe infantile gastroenteritis; experimental studies on functional capacity of liver in infants.
Amer. Med. exp. Biol. 28, 1 (1950).
17. Kessel, M., Körtze, P.,
Pezold, F.A.: Liverfunction studies on experimental animals: suppression of BSP excretion in chronic allyl formate poisoning.
Arch. Exper. Path. Pharmacol. 223, 127 (1954).
18. Klein, R.J.,
Levinson, S.A.: Effect of reticuloendothelial blockade on uric acid.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 29, 885 (1932).
19. Lambertini, C.,
Rizzo, A.: La clearance epatica della bromsulfonaleina nel lattante sano.
Minerva Pediatria IX. 15 (1957).
20. Lavers, G.D., Cole
Keeton, R.W., Gephardt
N.C., Dyniewicz, J.N.: Bromsulphthalein Clearance.
J. Labor. u. Clin. Med. 34, 965 (1949).
21. Mc. Donald, D.: Practical and clinical test for liver reserve.
Surg. Gynec. and Obst. 69, 70 (1939).
22. Martius, G., Zimmer,
F., Fackler, F.: Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit der Leber in den ersten Lebenstagen.
Archiv für Gynäk. 188, 539 (1957).
23. Mendeloff, A.J., Kramer,
P., Ingelfinger,
F.J., Brady, S.E.: Studies with BSP factors altering its disappearance from blood after single intravenous injection.
Gastroenterologie 13, 222 (1949).

24. Moses, C.,
Critchfield, F.H.,
Thomas, T.B. : Importance of rate of dye removal in BSP
test of function.
J. Laborat. Clin. Med. 33, 448 (1948).
25. Neumayr, A., Parzer,
O., Vetter, H. : Zur Problematik der Bromsulphthaleinclearan-
ce als Leberfunktionsprüfung.
Dtsch. Med. Wschrft. 1039 (1954).
26. Nordio: Intravenous sulfobromphtalein loading in
diagnosis of insufficiency in children.
Pediatria 62, 425 (1954).
27. Obrinsky, W., Denly,
M. C., Brauer, R. W. : Sulfobromphtalein Sodium Excretion test as
a measure of liver function in premature Infants.
Pediatrics, 9, 421 (1952).
28. Pantleen, H.,
Ruppel, W. : Bromsulphthaleintest.
Münchener Med. Wschrft. 96, 706 (1954).
29. Plötner, K., Kühn,
H. A., Wirsching, W. : Die quantitative Bestimmung der renalen
Bromsulphthaleinausscheidung als Leberfunk-
tionsprobe.
Dtsch. Med. Wschrft. 46, 2051 (1958).
30. Rosenthal, S. M.,
White, E. C. : Clinical application of the BSP test for hepa-
tic function.
J. A. M. A. 89, 1112 (1925).
31. Sato, Yugi,
Kaki zaki: A modification of BSP test and its relation
to liver biopsy finding in children.
J. Exp. Med. 56, 253 (1952).
32. Siede, W.,
Schneider, H. : Klinische Ergebnisse der Leberfunktionsprüfung
durch Belastung mit Prontosil.
Klin. Wschrft. 32, 18 (1954).
33. Spies, R.,
Trauer, W. : Kritisches zum Bromsulphthaleintest.
Wiener Klin. Wschrft. 68, 10 (1956).
34. Vogt, D., Stehr, K. : Eine Mikromethode zur Leberfunktionsprü-
fung mit Bromsulphthalein.
Med. Monatsschrft. 10, 154 (1956).
35. Wachsmuth, R. : Bromsulphthaleintest im Krankenhaus und in
der Praxis.
Med. Monatsschrft. 9, 296 (1955).

36. Wendler, H. : Erfahrungen mit dem BSP Test in der Kinderheilkunde.
Dtsch. Med. Wschrft. 82, 47, 2017 (1957).
37. Yudkin, S., Gellis, S.S., Lappen, T. : Liverfunction in newborn infants with special reference to excretion of bromsulphthalein.
Dept. of Paediatrics 24, 12 (1949).
38. Zimmer, V. : Bromsulphthalein-Leberfunktionstest.
Ärztl.Forschung 10, 2, 1./68 (1956).

LEBENS LAUF

Ich, Dietger Haid, wurde als viertes Kind des prakt. Arztes Dr. Hans Haid und seiner Ehefrau Magda, geb. Dobel am 16. Dezember 1932 in Landshut geboren. An meinem Heimatort Mainburg besuchte ich vier Klassen der Volksschule. Im Herbst 1943 trat ich in das hum. Gymnasium Ingolstadt über. Vom Oktober 1946 bis 1950 besuchte ich die Realschule Mainburg. Dann wechselte ich an die Oberrealschule Landshut über, an der ich 1952 absolvierte. Im Wintersemester 1952/53 immatrikulierte ich als Student der Humanmedizin an der Universität München. Sämtliche Semester meines medizinischen Studiums belegte ich an dieser Universität, wo ich auch im Sommersemester 1955 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Am 10. Dezember 1958 schloß ich mit dem Staatsexamen mein Studium ab.

München, den 15. Dezember 1958.

